INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Monografías de psicología y neurociencias

2º cuatrimestre 2016 · N.º 14 · 6,90 € · investigacionyciencia.es

CUADERNOS

Mente&Cerebro

DEPRESIÓN

Causas, síntomas y tratamientos

Psicología
Trastorno depresivo en el trabajo

Neuroestimulación
Electrodos cerebrales para la depresión resistente

Psicoterapia
El éxito de la terapia cognitivo-conductual

00014

9 772253 959008

Monografías con nuestros mejores artículos sobre temas clave

CUADERNOS 13: EN BUSCA DE LA CONSCIENCIA

Avances en el diagnóstico del estado vegetativo • El claustro como sede de la consciencia • Límites del reduccionismo neurobiológico • Pérdida y recuperación de la consciencia

CUADERNOS 12: EL DOLOR

Combatir el dolor crónico • Causas de la migraña • La psique como calmante • ¿Funciona la acupuntura?

CUADERNOS 11: LENGUAJE Y COMUNICACIÓN

La influencia del lenguaje en el pensamiento • Modelos neurales del habla y el entendimiento • Claves de la gestualidad social • Niños con mutismo selectivo

CUADERNOS 10: ADICCIONES

Alteraciones en el sistema de recompensa • Raíces evolutivas del alcoholismo • Enganchados a la inanición • Huellas cerebrales de la nicotina • Tratamientos

CUADERNOS 9: LA MEMORIA

Circuitos neuronales de los recuerdos • Estudios con ratones transgénicos • El síndorme de Korsakoff y la hipertimesia • Técnicas para mejorar el aprendizaje

CUADERNOS 8: NEUROGLÍA

Astrocitos: coordinadores de la actividad neuronal • Microglía: los macrófagos del cerebro • Clave para tratar las lesiones del sistema nervioso central • Excitotoxicidad y esclerosis múltiple

www.investigacionyciencia.es/revistas/cuadernos

Tras la cura de la depresión

Los trastornos depresivos constituyen una de las patologías más frecuentes y graves en los países industrializados, advierte la Organización Mundial de la Salud. En uno de sus informes, el ente internacional sitúa la depresión a la cabeza de los motivos de inactividad profesional. Esta realidad lleva a que científicos y clínicos se interesen por conocer al detalle las causas y mecanismos de dicha psicopatología y avanzar en el desarrollo de tratamientos capaces de aliviar los síntomas que, en algunos casos, se muestran resistentes a las terapias actuales.

Si bien en las últimas décadas se han registrado notables avances en el tratamiento farmacológico, la diversidad de factores que intervienen en el desarrollo de una depresión invita a atacar el problema desde diversos flancos. Entre ellos se encuentran la psicología, la neurobiología, la psiquiatría y la biomedicina. Por ese motivo, además de la farmacoterapia, se están abriendo camino en este terreno tratamientos psicoterapéuticos de tercera generación, como la terapia interpersonal o la metacognitiva, así como técnicas basadas en la neuroestimulación. Sin embargo, este trastorno continúa siendo un reto. Cabe recordar que la depresión puede formar parte de otras patologías, como son la enfermedad de Alzheimer o la diabetes, por lo que un buen diagnóstico es prioritario. Y para ello deben conocerse con precisión sus causas y su sintomatología, entre otros factores.

Esta nueva entrega de *CUADERNOS de Mente y Cerebro* recoge los artículos más destacados que se han publicado en *Mente y Cerebro* e *Investigación y Ciencia*, además de un reportaje hasta ahora inédito en español [«Terapia metacognitiva contra la depresión», por Christiane Gelitz] sobre las causas, los síntomas, las consecuencias y los tratamientos tanto psicoterapéuticos como neurobiológicos de la depresión. ¿Qué diferencia una depresión del sentimiento de tristeza? ¿Funciona el cerebro de una persona depresiva de modo distinto? ¿Existe un remedio para las recaídas? ¿Y para la depresión resistente? ¿Cómo se puede aliviar un dolor que incapacita al afectado y que con frecuencia no tiene sentido ni para quien lo sufre ni para sus allegados? Los científicos continúan indagando las respuestas, con algunos resultados.

—La redacción

ISTOCK / JUANMONINO

EN ESTE NÚMERO

1 **Presentación**
Tras la cura de la depresión. *Por la redacción*

4 **Introducción**
La depresión en el mundo. Panorama de la incidencia de los trastornos depresivos por países. *Por Ulrich Pontes y Kerri Smith*

Causas, síntomas y consecuencias

Biomedicina

6 **Más allá de la tristeza**
La depresión, en la actualidad uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes, se estima que será la segunda causa de discapacidad en 2020. ¿Qué sabemos de este síndrome? *Por Javier de Diego Adeliño y Víctor Pérez Sola*

Psiquiatría

16 **Las dos caras de la depresión**
Las mujeres entran en un estado de extrema tristeza; los hombres, en cambio, se tornan iracundos e impulsivos. El trastorno depresivo también tiene sexo. *Por Erica Westly*

Psicología del trabajo

24 **Baja por depresión**
El estrés laboral es una de las causas por las que aumentan los diagnósticos de depresión, aunque a menudo se infravalora. *Por Annette Schäfer*

Maternidad

30 **Depresión posparto**
Una mujer de cada siete sufre depresiones y temores tras el parto. Debe recibir tratamiento, del que se beneficiará también el bebé. *Por Katja Gaschler*

Farmacología

36 **La depresión refractaria**
A pesar de los avances en farmacoterapia, la depresión refractaria o resistente continúa siendo un reto para los investigadores y clínicos. *Por Jerónimo Saiz Ruiz y Dolores Saiz González*

Psicología

42 **Suicidio**
Desde hace decenios, médicos y psicólogos indagan los factores de riesgo de la conducta suicida. ¿Por qué ciertas personas solo ven una salida en la muerte? *Por Barbara Schneider*

Abordaje psicoterapéutico

Depresión crónica

46 **Superar la depresión**
Muchos pacientes con trastorno depresivo crónico sufrieron desatención durante su infancia. Un método de terapia cognitivo-conductual contribuye a que superen las consecuencias de esa experiencia. *Por Knut Schnell, Henrik Walter y Elisabeth Schramm*

Terapia combinada

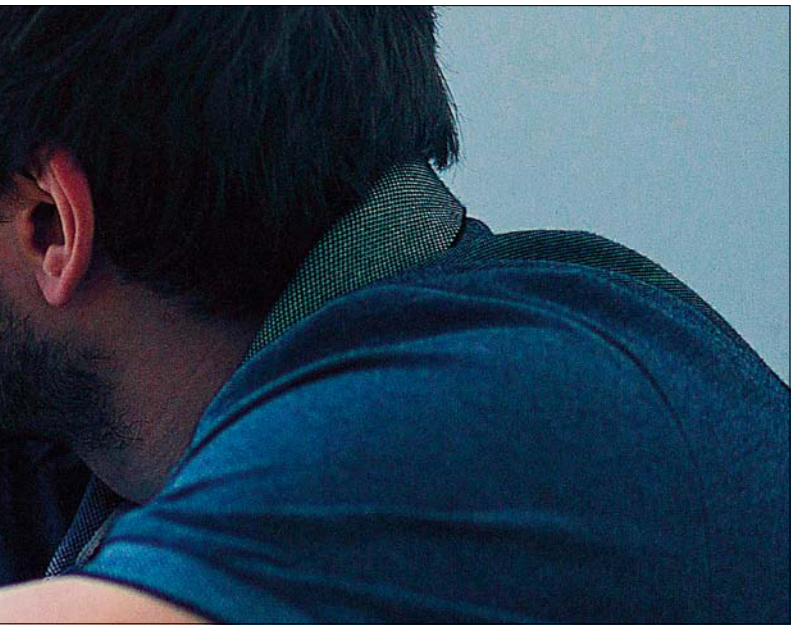
52 **Tratamientos para la depresión**
Aunque los fármacos llevan decenios aliviando la depresión, nuevas modalidades de psicoterapia se abren camino en el tratamiento de esta dolencia. *Por Steven D. Hollon, Michael E. Thase y John C. Markowitz*

Psicoterapia

60 **Tras el éxito de la terapia cognitivo-conductual**
Hoy, la psicoterapia mejor estudiada es la cognitivo-conductual. Las neuroimágenes revelan por qué alivia la depresión de muchos pacientes. *Por Emily Anthes*

Pensamiento

66 **Terapia metacognitiva contra la depresión**
Las personas con depresión y ansiedad suelen sentirse estancadas. La terapia metacognitiva las ayuda a reconducir sus pensamientos. *Por Christiane Gelitz*



ISTOCK / KATARZYNA BIALASIEWICZ

Tratamiento neurobiológico

Neurocirugía

70 Neuromodulación contra la depresión resistente

La estimulación cerebral profunda se presenta como un tratamiento para la depresión que no responde a las terapias actuales. *Por Cristina V. Torres Díaz, Juan A. Barcia, Juan J. López-Ibor y Andrés M. Lozano*

Neuroestimulación

78 Un conmutador que elimina la depresión

Una suerte de marcapasos cerebral aportó en 2005 nuevas esperanzas para la curación de las depresiones graves. *Por David Dobbs*

Psicofármacos

84 El litio y los trastornos maniacodepresivos

El litio constituye un medicamento de eficacia probada frente a los trastornos maniacodepresivos. Se empiezan a comprender sus complejos mecanismos de acción. *Por Jochen Paulus*

Farmacología

90 Terapia de la depresión

Los antidepresivos dejan que desear: tardan semanas en surtir efecto y fracasan en muchos pacientes. Los laboratorios investigan una medicación más eficaz. *Por Robin Marantz Henig*

Colaboradores de este número

Asesoramiento y traducción:

Marián Beltrán: *Las dos caras de la depresión*; Francesc Asensi: *Depresión posparto*; Ignacio Navascués: *Baja por depresión*, *Suicidio*, *El litio y los trastornos maniacodepresivos*; Federico Fernández Gil: *Superar la depresión*; Noelia de la Torre: *Tras el éxito de la terapia cognitivo-conductual*, *Terapia metacognitiva contra la depresión*; Luis Bou: *Tratamientos para la depresión*, *Un conmutador que elimina la depresión*; Núria Estapé: *Terapia de la depresión*

Portada: iStock / Katarzyna Bialasiewicz

Mente y Cerebro

Directora general: Pilar Bronchal Garfella
Directora editorial: Laia Torres Casas
Ediciones: Yvonne Buchholz, Anna Ferran Cabeza, Ernesto Lozano Tellechea, Bruna Espar Gasset
Producción: M.ª Cruz Iglesias Capón, Albert Marín Garau
Secretaría: Purificación Mayoral Martínez
Administración: Victoria Andrés Laiglesia
Suscripciones: Concepción Orenes Delgado, Olga Blanco Romero

EDITA
Prensa Científica, S.A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Fax 934 145 413
e-mail precisa@investigacionyciencia.es
www.investigacionyciencia.es

Gehirn und Geist

Chefredakteur: Carsten Könneker (verantwortlich)
Artdirector: Karsten Kramarczik
Redactionsleiterin: Christiane Gelitz
Redaktion: Steve Ayan, Katja Gaschler, Andreas Jahn
Freie Mitarbeit: Liesa Klotzbücher, Rabea Rentschler, Joachim Retzbach, Daniela Zeibig
Schlussredaktion: Christina Meyberg, Sigrid Spies, Katharina Werle
Bildredaktion: Alice Krüßmann, Anke Lingg, Gabriela Rabe
Redaktionsassistenz: Hanna Hillert
Geschäftsleitung: Markus Bossle, Thomas Bleck

DISTRIBUCIÓN
para España:
LOGISTA, S. A.
Pol. Ind. Polvoranca - Trigo, 39, edificio B
28914 Leganés (Madrid)
Teléfono 916 657 158
para los restantes países:
Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª - 08021 Barcelona

PUBLICIDAD
NEW PLANNING
Javier Díaz Seco
Tel. 607 941 341
jdiazseco@newplanning.es

Tel. 934 143 344
publicidad@investigacionyciencia.es

SUSCRIPCIONES
Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344
Fax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

Copyright © 2016 Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, D-69126 Heidelberg
Copyright © 2016 Prensa Científica S.A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista.

ISSN edición impresa: 2253-959X ISSN edición digital: 2385-569X
Dep. legal: B. 3021 – 2012

Imprime Rotocayfo (Impresia Ibérica)
Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)
Printed in Spain - Impreso en España

La depresión en el mundo

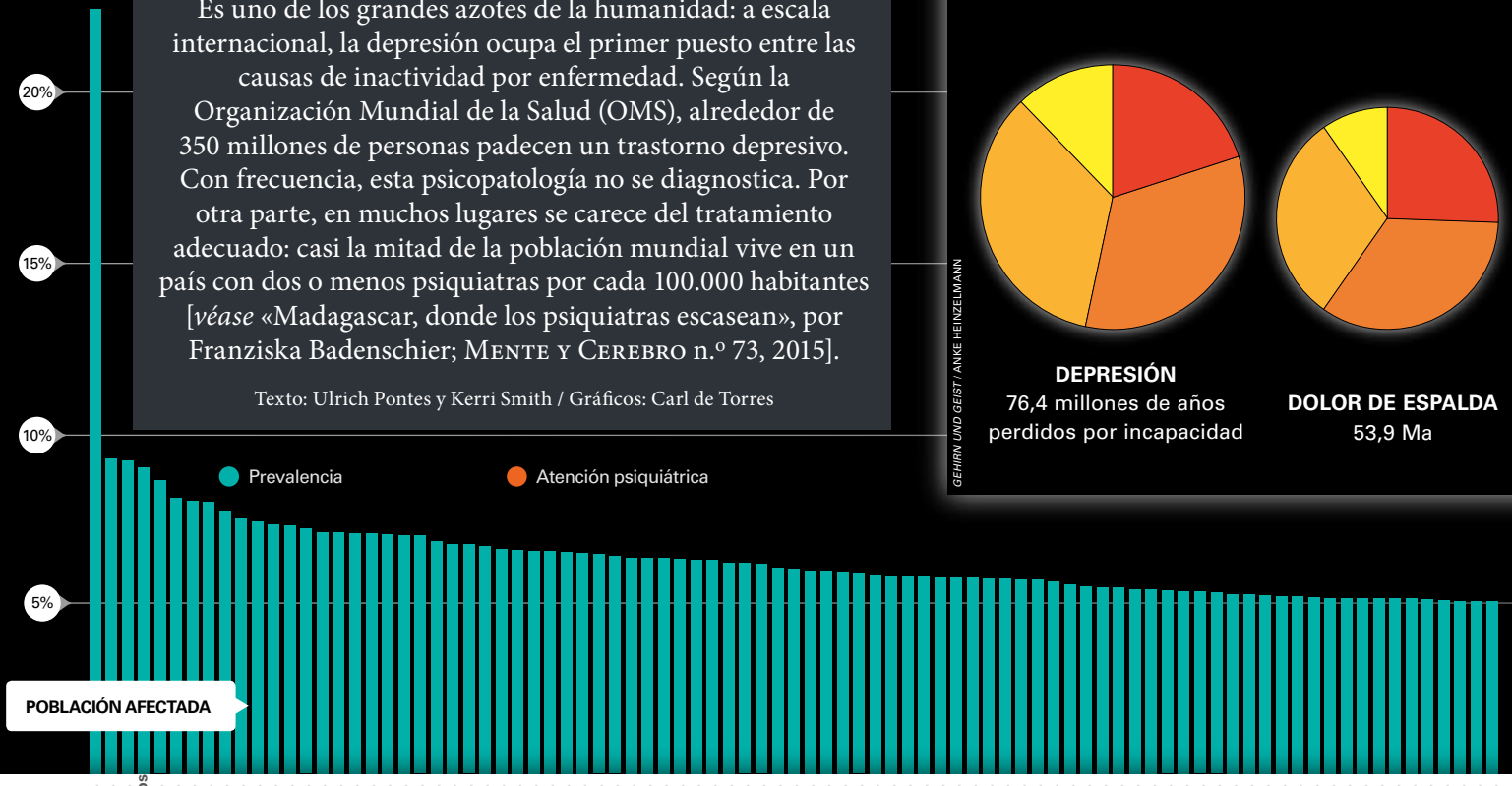
Es uno de los grandes azotes de la humanidad: a escala internacional, la depresión ocupa el primer puesto entre las causas de inactividad por enfermedad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 350 millones de personas padecen un trastorno depresivo. Con frecuencia, esta psicopatología no se diagnostica. Por otra parte, en muchos lugares se carece del tratamiento adecuado: casi la mitad de la población mundial vive en un país con dos o menos psiquiatras por cada 100.000 habitantes [*véase* «Madagascar, donde los psiquiatras escasean», por Franziska Badenschier; Mente y Cerebro n.º 73, 2015].

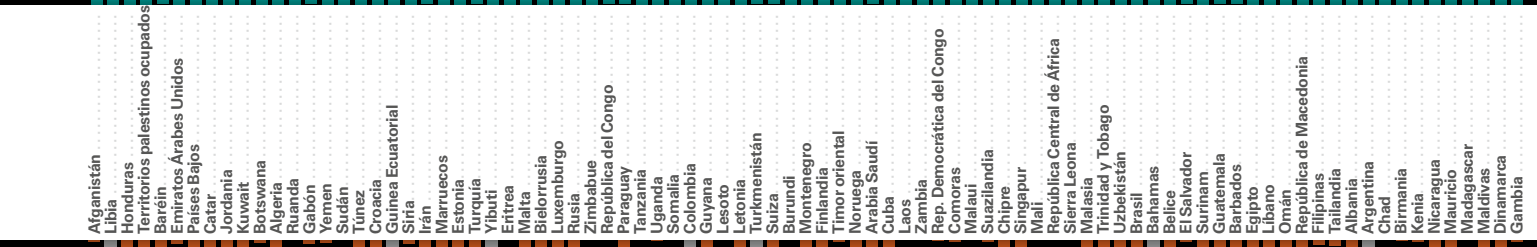
Texto: Ulrich Pontes y Kerri Smith / Gráficos: Carl de Torres

GEHIRN UND GEIST / ANKE HEINZELMANN

DEPRESIÓN
76,4 millones de años perdidos por incapacidad

DOLOR DE ESPALDA
53,9 Ma





Afganistán ● 22,5 % de la población afectada ● 0,16 psiquiatras / 100.000 habitantes

Es el país que registra la mayor prevalencia de depresión. Territorio convulsionado por la guerra, algo más de uno de cada cinco de sus habitantes sufría depresión en el momento de la encuesta. En Afganistán, la atención psiquiátrica es peor que en la mayoría de los países: se calcula que existe un psiquiatra por cada 600.000 personas. Se sabe que los conflictos bélicos aumentan el riesgo de padecer un trastorno depresivo, de igual modo que los abusos sexuales y la violencia doméstica.

Alemania ● 4,85 % ● 15,23 / 100.000

La prevalencia de la depresión en Alemania se encuentra un poco por encima de la media global (4,37 por ciento). Si se compara con los países vecinos, solo los checos, los polacos y los belgas muestran un número inferior de afectados. El número de psiquiatras y de neurólogos por habitante oscila a escala regional: mientras que en Berlín y Hamburgo la cifra se halla por encima de la media del país, en los estados de la antigua Alemania del Este se encuentra hasta un cuarto por debajo.

Suiza ● 6,16 % ● 41,42 / 100.000

El sistema sanitario suizo dispone del mejor servicio para las enfermedades psiquiátricas: un psiquiatra tiene que ocuparse solo de 2500 habitantes, personas sanas incluidas. Los investigadores estiman, no obstante, que incluso el mejor tratamiento clínico solo consigue disminuir la carga de morbilidad por depresión entre un 10 y un 30 por ciento.

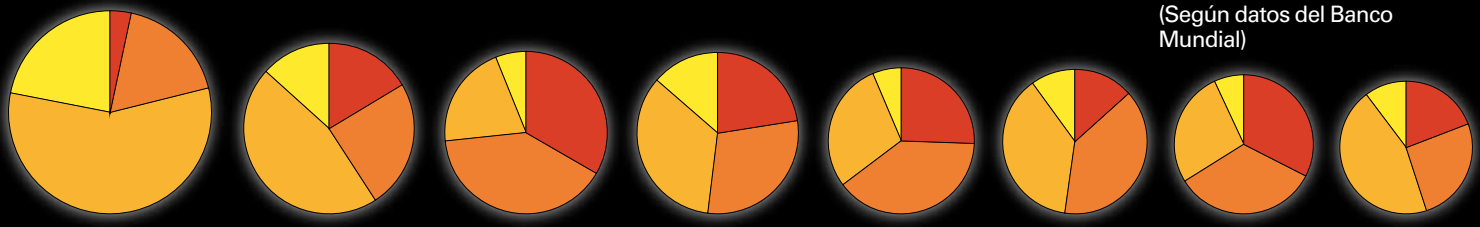
NATURE / CARL DE TORRES

Principal motivo de incapacidad

Si se calculan los años perdidos por incapacidad debido a problemas de salud, la depresión encabeza la lista, según la OMS. Al contrario de lo que sucede con otras enfermedades, como la diabetes o la ferropenia, afecta más o menos por igual a las poblaciones de países pobres y ricos.

Porción de países con
- ingresos altos
- ingresos medianos altos
- ingresos medianos bajos
- ingresos bajos

(Según datos del Banco Mundial)



FERROPENIA 43,6 Ma

BRONQUITIS OBSTRUCTIVA CRÓNICA 30,7 Ma

ALCOHOLISMO 27,9 Ma

TRASTORNO DE ANSIEDAD 27,5 Ma

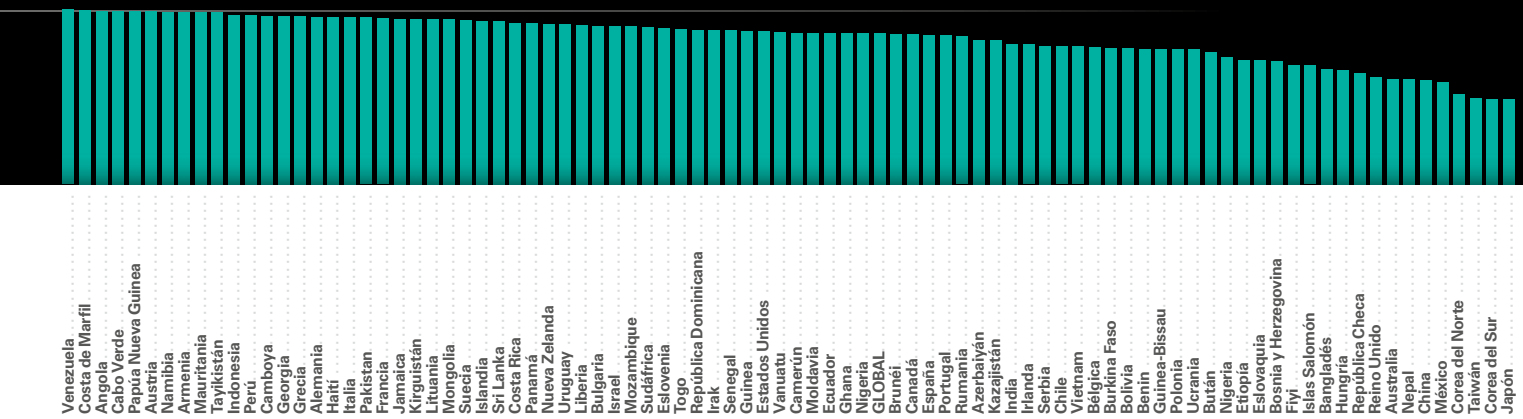
DIABETES 22,5 Ma

PÉRDIDA AUDITIVA 22,1 Ma

CAÍDAS 20,4 Ma

MIGRAÑA 18,5 Ma

(Observatorio Mundial de la Salud de la OMS, 2010)



España ● 4,33 % ● 8,59 / 100.000

La prevalencia de la depresión en España es inferior a la de otros países europeos. Sin embargo, la enfermedad presenta una edad de inicio más temprana y unas altas tasas de comorbilidad y cronicidad. La tasa de afectados se eleva entre los pacientes hospitalizados (hasta un 18,9 %). Asimismo, algunos colectivos, como los inmigrantes no regularizados, presentan una mayor vulnerabilidad, con un porcentaje del 40,7 %.

China ● 3,02 % ● 1,53 / 100.000

Es problable que el motivo de la relativamente baja tasa de depresión en China se deba más a los criterios diagnósticos que a la poca prevalencia de la enfermedad. En el país asiático, las personas con trastorno depresivo suelen referirse a síntomas como dolor abdominal o de cabeza. De esta manera, no entran a formar parte de la estadística, puesto que el bienestar, la falta de motivación y el agotamiento centran por lo común las quejas en la depresión.

[A. J. Ferrari et al. en *PloS Medicine10*, e1001547,2013. (Prevalencia basada en datos de 2010); *Atlas de Salud Mental 2011*, OMS (psiquiatras) Informe de salud federal (psiquiatras y neurólogos según el estado federal); *Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión en el adulto*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, Ministerio de sanidad, Asuntos sociales e Igualdad, 2014 (depresión en España)]

BIOMEDICINA La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes: afecta a unos 340 millones de personas en todo el mundo y se estima que en 2020 supondrá la segunda causa de discapacidad. ¿Qué sabemos hoy por hoy de este síndrome?

Más allá de la tristeza

JAVIER DE DIEGO ADELIÑO Y VÍCTOR PÉREZ SOLA

La tristeza constituye una de las emociones básicas del ser humano. Denota aflicción, pena, pesadumbre; en definitiva, dolor psíquico. La depresión es una enfermedad relacionada con esta emoción pero, por supuesto, va mucho más allá. En el trastorno depresivo, la tristeza no se relaciona necesariamente con una causa externa y, en caso de que exista algún factor precipitante, la tristeza es claramente desproporcionada a este y no remite cuando se disipa. Se trata de un síndrome complejo que comprende un conjunto más amplio de síntomas: afectivos, cognitivos, conductuales y somáticos (*véase* el recuadro «Depresión: síntomas principales»).

En algunos casos, los pacientes pueden manifestar un enlentecimiento global: sus movimientos corporales y su pensamiento se tornan más lentos, de manera que se sienten casi incapaces de responder a órdenes sencillas o de ingerir alimentos sólidos o líquidos. Se trata de los síntomas melancólicos graves. Otras veces, la percepción de la realidad puede verse alterada por el estado depresivo, dando lugar a ideas delirantes: los individuos se muestran convencidos de que están arruinados, de que son culpables de un delito o de un pecado imperdonable; otros creen que sufren una enfermedad incurable y, en los extremos más graves, llegan a pensar que están literalmente muertos. En todos estos casos existe un alto riesgo de suicidio, por lo que se requieren un ingreso y un tratamiento inmediatos. En contrapartida, la probabilidad de respuesta a un tratamiento farmacológico u otra terapia neurobiológica es muy elevada.

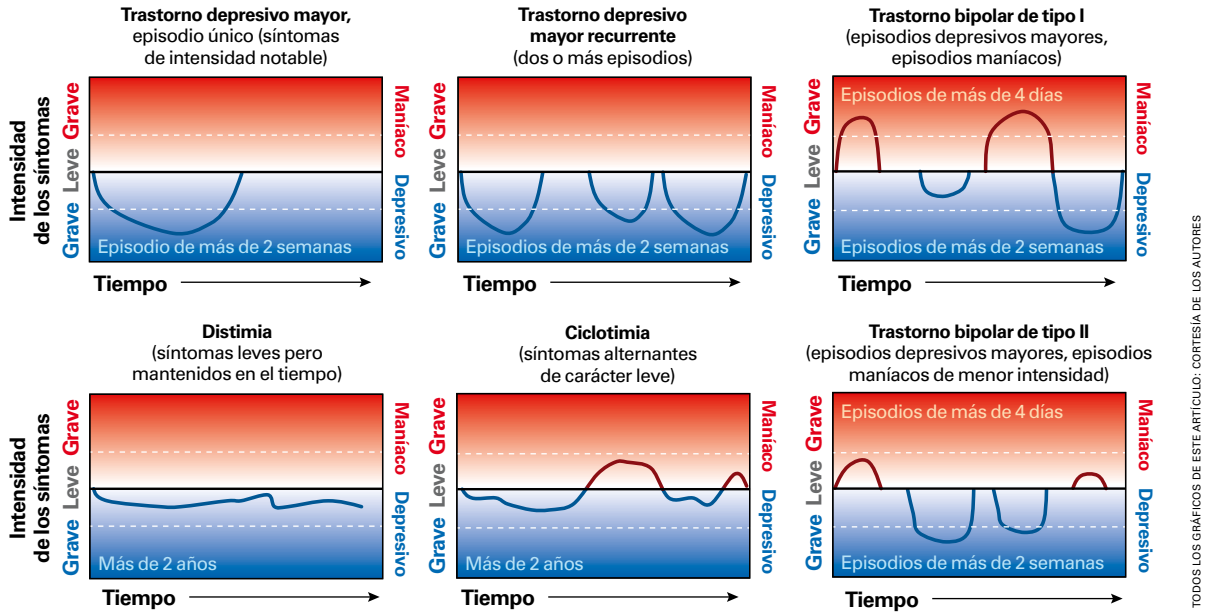
De todas formas, para llegar al diagnóstico de trastorno depresivo mayor no tienen por qué estar presentes todos los síntomas expuestos, aunque sí un buen número de ellos. También deben manifestarse de forma estable durante un tiempo significativo (como mínimo, dos semanas). Al diagnóstico se llega a través de una buena entrevista clínica. Para aumentar la objetividad y fiabilidad de este, los clínicos suelen basarse en los criterios de los sistemas de clasificación de enfermedades (*Manual*

LOS AUTORES

Javier de Diego Adeliño y *Víctor Pérez Sola* son psiquiatras en el Hospital San Pablo de Barcelona e investigadores adscritos al Centro de Investigación Biomédica en Red en el área de Salud Mental (CIBERSAM).

Las personas con trastorno depresivo pueden manifestar un enlentecimiento global, de manera que se sienten incapaces de responder a órdenes sencillas o de alimentarse.

ISTOCK / KATARZYNA BIALASIEWICZ



TODOS LOS GRÁFICOS DE ESTE ARTÍCULO: CORTESÍA DE LOS AUTORES

Los gráficos muestran los tipos de trastornos afectivos más característicos según su curso evolutivo (*líneas rojas y azules*). En todos ellos aparece implicado un síndrome depresivo en un momento u otro.

diagnóstico de los trastornos mentales —DSM— o *Clasificación internacional de enfermedades* —CIE—); asimismo, pueden apoyarse en escalas o instrumentos de evaluación específicos.

La recurrencia en la depresión es casi la norma: se estima que al menos un 50 por ciento de los pacientes que han sufrido un episodio depresivo presentará como mínimo una recaída (incluso muchos años después). Cuantos más episodios se produzcan, mayor será el riesgo de sufrir de nuevo el trastorno. Tras un segundo episodio, el 90 por ciento de los pacientes sufrirá al menos otro más, con un 80 por ciento de probabilidades de que suceda en menos de tres años. Cuando el curso de la patología se caracteriza por múltiples episodios depresivos, hablamos de trastorno depresivo mayor recurrente.

Diagnóstico diferencial

Además del trastorno depresivo mayor, existen otros tipos de síndrome depresivo. La distimia es de carácter más leve pero de curso larvado y de larga evolución, de modo que los síntomas, si bien menos invalidantes, tienden a prolongarse en el tiempo y acaban causando un sufrimiento subjetivo notable.

Por otro lado, la depresión puede deberse a patologías médicas: hipotiroidismo, cáncer (sobre todo, de páncreas), enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, fibromialgia) y neurológicas (esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson o demencias), entre otras. Tales patologías pueden originar el trastorno depresivo por las dificultades de aceptación y afrontamiento de sus síntomas o limitaciones, así como por los efectos fisiológicos que producen en el sistema nervioso. Por otra parte, numerosos fármacos (corticoides, entre ellos) y drogas de abuso (como el alcohol) pueden causar cambios en la función cerebral que den lugar a una depresión. En estos casos es prioritaria, respectivamente, la estabilización de la enfermedad de base o la suspensión de la sustancia desencadenante. A menudo resulta indispensable añadir un tratamiento antidepresivo.

En un estudio reciente publicado en *British Journal of Psychiatry,* Daniel J. Smith, del Hospital Universitario de Gales, y sus colaboradores estiman que entre un 3 y un 20 por ciento de las personas diagnosticadas de depresión

En síntesis: Trastorno complejo

1 La depresión comprende un conjunto amplio de síntomas más allá de la tristeza; incluso puede formar parte de otras enfermedades, por lo que es prioritario un buen diagnóstico.

2 En el trastorno depresivo interaccionan factores genéticos, estrés, alteraciones bioquímicas, hormonales y neuroanatómicas.

3 Dos de los principales neurotransmisores implicados en la depresión son la serotonina y la noradrenalina.

sufre en realidad un trastorno bipolar. Los pacientes con trastorno bipolar presentan a lo largo de su vida episodios depresivos, así como períodos en los que se sienten inusitadamente optimistas, capaces de cualquier cosa; hablan deprisa, se muestran sociables en extremo, desinhibidos, promiscuos, se molestan con gran facilidad al contrariarlos, e incluso se embarcan en proyectos arriesgados y gastan dinero en grandes cantidades. Estos períodos se denominan episodios maníacos (hipomaníacos si son más moderados). Ya que tiende a consultarse menos por tales estados, existe un mayor riesgo de que pasen inadvertidos y de que el afectado no reciba el tratamiento adecuado.

Neurobiología de la depresión

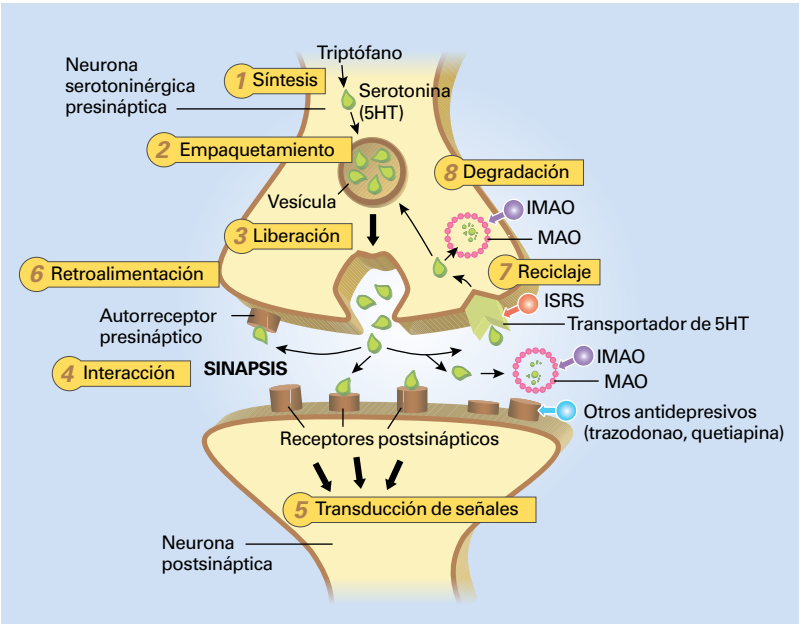
Como en tantas otras ocasiones en medicina, los mayores avances han surgido por pura casualidad (claro está, añadida a la tenacidad de personas perspicaces que advierten la importancia de los hechos que presencian y buscan una explicación).

A principios de los años cincuenta, la reserpina, una sustancia aislada de la raíz de una planta de origen hindú (*Rauwolfia serpentia*), causaba furor en la medicina occidental por sus efectos hipotensores y antipsicóticos. No tardó en observarse, sin embargo, que en dosis elevadas inducía cuadros depresivos graves. Casi al mismo tiempo, investigadores estadounidenses ensayaban un nuevo antibiótico en pacientes con tuberculosis, la iproniazida. Mientras evaluaban los resultados contra la infección, advirtieron sorprendentes cambios en el estado de ánimo y en la vitalidad de muchos de los individuos tratados. Los estudios posteriores llevaron a la conclusión de que los cambios anímicos se debían a las alteraciones de las concentraciones cerebrales de monoaminas: la serotonina, o 5-hidroxitriptamina (5-HT) y la noradrenalina (NA). La reserpina agotaba los depósitos de monoaminas e inducía depresión, mientras que la iproniazida los aumentaba y reducía los síntomas la enfermedad. De hecho, se descubrió que la iproniazida lograba su efecto dejando

Principales dianas de los antidepresivos

La serotonina (5-HT, de 5-hidroxitriptamina) se sintetiza en el interior de la neurona a partir del triptófano (*1*), un aminoácido esencial que incorporamos de la dieta (huevos, leche, cereales integrales, chocolate). A continuación, es empaquetada (*2*) en vesículas que viajarán por los axones neuronales. Cuando la neurona es estimulada, se movilizan las vesículas y se libera la 5-HT al espacio sináptico (*3*). La 5-HT interacciona entonces con receptores específicos situados en las neuronas adyacentes (*4*). La interacción da lugar a la transducción de señales que origina una cascada de cambios (*5*): expresión de genes, modulación de la liberación de cortisol u otros neurotransmisores, aumento de producción del factor neurotrófico derivado del cerebro, además de otros factores de crecimiento, cambios en estructuras cerebrales, etcétera. Los autorreceptores situados en la neurona presináptica actúan como la boya de la cisterna de un váter: si existe un exceso de 5-HT en la sinapsis, envían señales para frenar su liberación (retroalimentación negativa) (*6*). La 5-HT también se reincorpora a la neurona presináptica a través del transportador (*7*). A partir de ahí, puede ser reciclada y empaquetada nuevamente en vesículas o bien destruida por la enzima monoaminooxidasa (MAO) y excretada a través de la orina (*8*).

Numerosos antidepresivos aumentan los niveles sinápticos de 5-HT bloqueando el transportador de 5-HT (caso del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, ISRS) o inhibiendo la enzima MAO (caso del inhibidor de la MAO, IMAO). Otros bloquean algunos subtipos de receptores postsinápticos, de forma que potencian la interacción de 5-HT con receptores más propicios para la respuesta antidepresiva. Un esquema similar podría aplicarse para las neuronas que liberan noradrenalina, sobre las que también actúan algunos antidepresivos.



Estructuras cerebrales implicadas en la depresión

Existen estructuras cerebrales específicas que se coordinan entre sí, de manera que establecen complejos circuitos para regular las emociones, los pensamientos y la conducta. Se asume que las alteraciones de esos circuitos subyacen al desarrollo y mantenimiento de los síntomas depresivos. Entre las estructuras implicadas cabe destacar las que integran el sistema límbico y las áreas que mantienen una estrecha conexión con este, a saber:

El hipocampo: centro cerebral de la memoria y el aprendizaje, con una importante función en la regulación del humor. Se trata de un área extremadamente sensible a los efectos deletéreos del estrés y al aumento excesivo de cortisol.

La amígdala: centro integrador de las respuestas de ira o temor que se relacionan con la ansiedad.

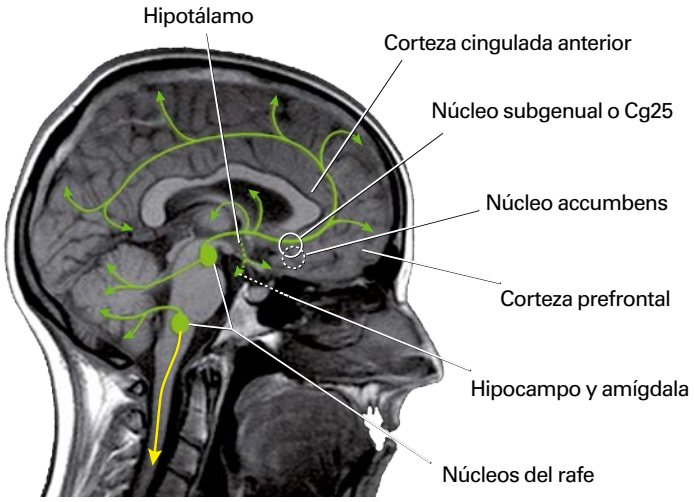
La corteza prefrontal: se encuentra justo detrás de nuestra frente. Su expansión supone la diferencia más significativa entre los humanos y los animales menos complejos. Se trata de la estructura en la que reposa nuestra personalidad; nos permite elaborar juicios, integrar sentimientos, controlar la iniciativa, los impulsos y el nivel atencional, entre otras funciones. Es posible que su mal funcionamiento sea responsable de la visión pesimista, la apatía y los problemas de concentración que caracterizan a la depresión.

La corteza cingulada anterior, que incluye el pequeño núcleo subgenual: un centro determinante en la motivación y el procesamiento de las emociones.

El núcleo accumbens: área de la recompensa y el placer cuya disfunción es probable que justifique la anhedonia, o incapacidad para disfrutar de las actividades, que sufren los pacientes con depresión.

El hipotálamo: uno de los centros integradores del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal que controla la respuesta fisiológica al estrés. Interviene en la regulación de los ritmos circadianos, por lo que contribuye a las alteraciones del sueño y el apetito, tan características de los síndromes depresivos.

Los núcleos del rafe: contienen los cuerpos de las neuronas productoras de serotonina, que proyectan sus axones hacia la corteza cerebral (*flechas verdes*) y hacia la médula (*flecha amarilla*). Un déficit de serotonina en estas proyecciones medulares contribuye a la experimentación de dolor y otros síntomas físicos.



inoperante la enzima MAO, el «camión de las basuras» cerebral, que, en condiciones normales, se encarga de degradar la 5-HT y la NA.

Ha llovido mucho desde entonces, pero dichas observaciones sentaron las bases de la psiquiatría biológica contemporánea y permitieron el desarrollo de los modernos antidepresivos. Hoy en día sigue vigente la hipótesis que relaciona la depresión con una disfunción en los circuitos cerebrales de 5-HT y NA, aunque su implicación resulta más compleja de lo que se intuía por aquel entonces. Tales monoaminas son dos de los neurotransmisores más importantes. La 5-HT se encarga de regular múltiples funciones fisiológicas (apetito, actividad sexual, sensibilidad al dolor, temperatura corporal, sueño) y, por supuesto, el estado anímico.

Con un papel más secundario, los trastornos del humor se han asociado a alteraciones de otros neurotransmisores: déficits de dopamina o incluso a incrementos del cociente de actividad colinérgico-adrenérgica. Además, en la última década se ha abierto una nueva línea de investigación en torno a la función del glutamato en la persistencia de los estados depresivos. Se trata del principal neurotransmisor aminoácido excitatorio cerebral, pero que si se presenta en exceso, conlleva potenciales efectos neurotóxicos.

Neuroplasticidad y neurogénesis

A pesar de todo lo dicho, en la actualidad sabemos que los trastornos depresivos no son meros «desequilibrios químicos» de neurotransmisores. Las investigaciones

enfatizan cada vez más la relevancia de los acontecimientos celulares que siguen al aumento de las concentraciones de neurotransmisores en la sinapsis y a las interacciones con sus receptores.

Una de las teorías más contrastadas de la neurobiología de la depresión es la que concibe el trastorno como una disregulación de la respuesta hormonal de cortisol al estrés. Los fisiólogos definen el estrés como la respuesta de nuestro organismo a una situación percibida como amenazante. Dos pequeñas estructuras de nuestro cerebro (el hipotálamo y la hipófisis) se comunican con unas glándulas situadas sobre los riñones a través de hormonas que viajan por el torrente sanguíneo. Conforman así el conocido eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), que, con una precisión extrema, controla la respuesta del ser humano ante el peligro, entre otras cosas. El eje HHA responde a un estímulo amenazante mediante un aumento de la liberación de cortisol y una activación del sistema autonómico simpático, que preparan a nuestro cuerpo o bien para la lucha o bien para la huida: se acelera el pulso, la respiración se torna más profunda, se tensan los músculos y se activan los sentidos. Una situación de estrés prolongada produce una elevación crónica de los niveles de cortisol, lo que da lugar a un estado de agotamiento fisiológico que se manifiesta en forma de ansiedad, insomnio, sensación de indefensión, bajo ánimo, falta de concentración, fatiga, dolor e inhibición. ¿Le resultan familiares estos síntomas?

En pacientes depresivos se han descrito respuestas alteradas del eje HHA que sugieren una hiperactivación patológica y sostenida; incluso se han documentado aumentos de los niveles de cortisol en plasma y orina en depresiones graves. Con todo, lo más interesante es que un sinfín de estudios con animales y humanos señalan el poder deletéreo del aumento de cortisol sobre el cerebro, asociándolo con daño en sus células (neuronas y glía) y con disminución del volumen de áreas clave en la regulación emocional (el hipocampo o la corteza prefrontal).

Pero ¿cómo ejerce el cortisol sus efectos neurotóxicos? El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) es una proteína de la familia de las neurotrofinas crítica para la supervivencia y plasticidad neuronal y el crecimiento de los axones. Los niveles de BDNF pueden ser modulados por condiciones de estrés a través del cortisol. Algunas estructuras, como el hipocampo, son muy ricas en receptores para el cortisol, fenómeno que las hace particularmente sensibles a sus efectos.

Yvette Sheline y su grupo, del departamento de psiquiatría de la Universidad de Washington en San Luis, revelaron reducciones del volumen del hipocampo en pacientes con depresión comparados con sujetos de control sanos. No obstante, lo más intrigante de todo fue que la disminución se manifestaba de forma más pronunciada en aquellos que habían sufrido un estado depresivo durante más tiempo sin recibir un tratamiento adecuado. Su hipótesis estriba en que detrás de esos hallazgos podrían encontrarse niveles de cortisol aumentados durante los episodios, capaces, a su vez, de disminuir los niveles de BDNF y la capacidad de regeneración y crecimiento del hipocampo. De hecho, estudios p*ost mortem* han demostrado que los niveles de BDNF se hallaban disminuidos en el hipocampo de pacientes que se habían suicidado.

Menos del diez por ciento de los pacientes recibe un tratamiento antidepresivo adecuado

Por otro lado, la alteración del eje HHA se encuentra en estrecha relación con la disfunción de los sistemas monoamínicos de la que antes hacíamos mención. Se sabe que la 5-HT desempeña una función importante en la estimulación de la secreción plasmática de cortisol y en el mantenimiento del neurotrofismo cerebral. Para terminar de atar cabos, los fármacos antidepresivos, semanas después de aumentar los niveles de monoaminas en las sinapsis neuronales, son capaces de revertir las anomalías del eje HHA y regular al alza las concentraciones de BDNF; es justo entonces cuando tiene lugar la remisión de la depresión. Si tales hechos guardan una relación causal o coinciden en el tiempo como parte de un proceso global de recuperación es una cuestión aún por dilucidar.

Entre todos los procesos neurobiológicos potencialmente relacionados con la depresión, la neurogénesis es uno de los que más interés ha despertado. Hasta no hace mucho se decía que el cerebro de un adulto no era capaz de formar nuevas neuronas. Hoy en día se sabe que, aunque a un ritmo bastante más lento que en la infancia, la neurogénesis se mantiene en el tiempo en áreas determinadas del encéfalo, en particular, en el hipocampo. Los

DEPRESIÓN: SÍNTOMAS PRINCIPALES

Afectivos: relacionados con el estado del ánimo (tristeza, desmotivación).
Cognitivos: relacionados con el pensamiento (pesimismo, ideas de muerte y de suicidio, aprensión, falta de concentración).
Conductuales: relacionados con el comportamiento (reducción de actividades, tendencia al aislamiento, lentitud).
Somáticos: relacionados con manifestaciones físicas o alteraciones de los ritmos biológicos (insomnio, disminución de la libido, pérdida de peso).

estudios sugieren que la capacidad de regenerar neuronas en principio no supone un efecto relevante en el desarrollo de la depresión, aunque sí podría desempeñar una función clave en el éxito del tratamiento y en la recuperación.

Experiencias adversas y genética

En la actualidad, nadie duda de que exista un componente genético en el desarrollo de los trastornos depresivos, aunque el patrón de herencia es complejo y poligénico (no existe ninguna alteración suficiente ni indispensable para que debute la enfermedad). La concordancia entre gemelos monocigotos es del 65 por ciento, mientras que en gemelos dicigotos desciende al 14 por ciento. No es extraño, si se tiene en cuenta que los primeros comparten un ADN idéntico y los segundos, solo el transcurso del embarazo (la fecundación se produce al mismo tiempo pero partiendo de una pareja de óvulo y espermatozoide distinta).

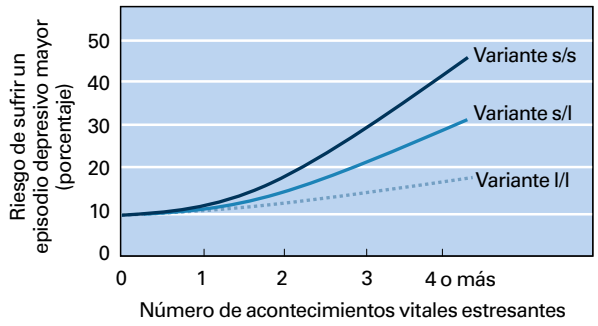
Por otra parte, aunque los traumas y acontecimientos estresantes que implican amenaza, pérdida, humillación o indefensión son conocidos factores de riesgo de depresión, no tienen por qué existir para que aparezca el trastorno. El estado depresivo viene precedido por sucesos estresantes en alrededor del 75 por ciento de los casos, pero no todas las personas que experimentan ese tipo de acontecimientos adversos sufren la enfermedad. De hecho, la teoría clásica de diátesis-estrés predecía que algunos individuos serían más vulnerables que otros al estrés según su dotación genética. Avshalom Caspi, del Instituto de Psiquiatría de Londres, lo demostró en uno de los artículos de neurociencia más influyentes de la última década, publicado en *Science* en 2003. En su estudio incluyó a un millar de niños, a los que realizó un seguimiento desde su nacimiento hasta la edad de 26 años. También investigó qué variante poseían de uno de los genes más estrechamente relacionados con la función serotoninérgica: el *5HTT-PR*, equivalente a la región promotora del gen del transportador de 5-HT. La probabilidad de que sufrieran un episodio depresivo mayor aumentaba cuantos más acontecimientos vitales estresantes habían experimentado, pero solo en el caso de que poseyeran una variante «perezosa» de este gen, que reduce la eficacia de la función serotoninérgica. Es decir, una determinada carga genética aumenta el riesgo de sufrir depresión pero requiere la interacción con diferentes factores ambientales adversos, y viceversa. Este tipo de estudios han marcado un cambio radical de paradigma, dejando atrás absurdas batallas entre «genetistas» y «ambientalistas», ya que han puesto de manifiesto que la conducta humana y los trastornos psiquiátricos no pueden abarcarse de forma simplista desde un único enfoque.

Además del gen relacionado con el transportador de 5-HT se han descrito otras muchas dianas genéticas, cuyas variantes modulan la vulnerabilidad al estrés y el debut o el curso de la depresión. Entre ellos, los genes que intervienen en la síntesis del BDNF, del receptor de cortisol o de las enzimas MAO.

Genes y ambiente

El riesgo de depresión descansa en la interacción entre genes y ambiente. En 2003, Avshalom Caspi, del Instituto de Psiquiatría de Londres, y sus colaboradores lo constataron a partir del seguimiento de un millar de niños desde su nacimiento hasta los 26 años. Según sus resultados, aquellos que poseían una variante «perezosa» (l/l, s/l, s/s) de un gen estrechamente relacionado con la función serotoninérgica, el *5HTT-PR* (equivalente a la región promotora del gen del transportador de 5-HT), presentaban mayor probabilidad de sufrir un episodio depresivo cuantos más acontecimientos vitales estresantes habían experimentado (*gráfico*).

Desde entonces, se han descrito asociaciones similares con marcadores genéticos de otras proteínas (BDNF, MAO, receptores de cortisol, etcétera) y con múltiples tipos de estresores psicosociales (malos tratos, abusos sexuales en la infancia, crianza en familia con bajos ingresos económicos, entre otros).



Tratamiento farmacológico

Los antidepresivos representan el tratamiento de primera línea en la depresión moderada o grave. En las formas más leves pueden considerarse otras opciones, aunque los fármacos son igualmente recomendables si los pacientes presentan otras enfermedades asociadas o sufrieron episodios más graves en el pasado. Un estudio llevado a cabo por nuestro grupo de investigación describía cómo la demora en el inicio del fármaco antidepresivo retrasaba y dificultaba la resolución de la depresión, sobre todo entre aquellos sujetos que padecían su primer episodio. Otros trabajos sugieren que ese retraso se asocia con cambios deletéreos en el cerebro, como si la depresión no tratada fuera de algún modo neurotóxica.

Hoy en día existe un amplio abanico de fármacos antidepresivos, aunque la diana terapéutica principal de casi todos ellos siguen siendo las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas. Dichas células nerviosas se concentran en dos pequeñas zonas del tronco encefálico

(los núcleos del rafe y el *locus coeruleus*) y proyectan sus axones por casi toda la corteza cerebral. Las proyecciones de mayor interés para la depresión serán las que alcanzan la corteza prefrontal y el sistema límbico. Con algunas diferencias en el mecanismo de acción, el primer efecto de la mayoría de los antidepresivos consiste en aumentar la concentración de monoaminas (5-HT, NA o ambas) en las sinapsis de dichas zonas. Ese primer paso desencadenará múltiples cambios en las neuronas con las que conectan, se activarán procesos de transducción de señales y, en definitiva, todos los procesos a los que antes hacíamos mención: aumento de producción de BDNF y otros factores de crecimiento, cambios neuroplásticos o incluso neurogénesis.

El objetivo del tratamiento consiste en lograr la remisión completa de la depresión y devolver así al paciente a su nivel de funcionamiento previo. La mejoría suele iniciarse a partir de la segunda semana de tratamiento, aunque la resolución definitiva de la depresión tarda más. Si a las cuatro u ocho semanas no se han producido cambios, conviene considerar ajustes en el tratamiento. Las posibilidades son diversas: desde la optimización de las dosis o el cambio por otro antidepresivo con un perfil más potente, pasando por la combinación de antidepresivos con mecanismos de acción complementarios, hasta la asociación de sales de litio (fármaco quizá más conocido por su uso en el trastorno bipolar), entre otras muchas. Como veremos a continuación, la psicoterapia constituye otro puntal indispensable. En los casos más graves puede indicarse la terapia con electrochoques. A pesar de todo, conviene remarcar que el mal cumplimiento y los abandonos prematuros son dos de los principales motivos de fracaso del tratamiento farmacológico.

Una vez alcanzada la mejoría, la terapia debe continuarse entre seis y doce meses con las mismas dosis con las que se ha obtenido respuesta, con el fin de consolidarla y prevenir recurrencias. En algunos casos de riesgo (pacientes con tres o más episodios previos, sujetos que han sufrido un episodio de notable gravedad o que siguen presentando síntomas residuales), el tratamiento debería mantenerse de forma indefinida.

Los fármacos antidepresivos tienen otras múltiples indicaciones en psiquiatría y en medicina general: se utilizan en los trastornos de pánico, ansiedad generalizada y obsesivos-compulsivos. Además, pueden resultar útiles en el manejo del insomnio primario, el dolor crónico, la bulimia, la fibromialgia, algunos trastornos de la personalidad, ciertos tipos de cefaleas, etcétera.

Psicoterapia

El tratamiento psicológico también supone una valiosa herramienta en la depresión. Ahora bien, no todos los enfoques psicoterapéuticos han demostrado utilidad. La terapia cognitivo-conductual (TCC) y, en menor grado, la terapia interpersonal son las dos únicas psicoterapias con evidencia empírica contrastada en esta enfermedad.

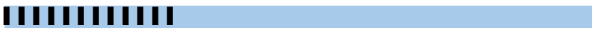
LA DEPRESIÓN EN CIFRAS

Entre el **13 y el 15 por ciento** de la población sufrirá al menos un episodio a lo largo de su vida.
En España afecta a unos **6 millones** de personas; en todo el mundo existen unos **340 millones** de afectados.
La incidencia es **doble** entre las mujeres.
El **75 por ciento** de los casos está precedido por acontecimientos vitales estresantes.

Pacientes con depresión en España: **6.000.000**

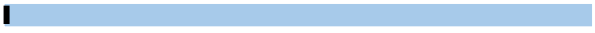
Atendidos por el médico de familia: **3.600.000**

Diagnóstico adecuado de depresión: **1.800.000**



Tratamiento mínimo correcto: **360.0000**

Más de tres meses de tratamiento: **150.000**



Una persona que sufre depresión siente, piensa y actúa bajo el prisma de la enfermedad. Se ve a sí misma como alguien inútil, culpable e incapaz; carece de ilusiones, abandona las actividades placenteras y su cuidado personal, puede pasar todo el día sola y encamada, con serias dificultades de planificación para solucionar temas pendientes. Dicho conjunto de creencias, emociones y comportamientos tiende a incrementar y prolongar el sufrimiento, de forma que dificulta la recuperación. La TCC basa sus intervenciones en la modificación de los pensamientos negativos distorsionados y en proporcionar habilidades al individuo para que identifique y sustituya las conductas y actitudes desadaptativas que perpetúan el estado depresivo. La activación conductual y el aprendizaje de estrategias de afrontamiento del estrés constituyen dos de los pilares de dicha terapia.

La TCC puede resultar tan efectiva como el tratamiento con antidepresivos en el abordaje de la depresión mayor, aunque el beneficio más claro se obtiene cuando se asocian ambas estrategias. En la depresión crónica o recurrente, el uso simultáneo de medicación antidepresiva y TCC ofrece unos resultados superiores a cualquiera de esos dos tratamientos por separado. Los pacientes con múltiples episodios previos o los que mantienen síntomas depresivos residuales a pesar del tratamiento se benefician más de la combinación de antidepresivos y TCC debido a su alto riesgo de recaída.

Terapia electroconvulsiva

Hoy en día, la terapia electroconvulsiva (TEC), o electrochoques, continúa siendo una de las más rápidas, eficaces y seguras para la depresión. Está indicada para el tratamiento de episodios depresivos graves (sobre todo los

Fármacos contra la depresión

Inhibidores de la MAO (IMAO). Su descubrimiento estableció las bases de la psicofarmacología moderna. Hoy en día se hallan restringidos a los casos en los que fracasan el resto de las opciones, puesto que cuentan con efectos adversos y exigen realizar una dieta estricta (pobre en aminas) con el fin de evitar un aumento brusco de la tensión arterial (se deben limitar o evitar alimentos como quesos curados, embutidos o alcohol).

Antidepresivos tricíclicos. Se desarrollaron a finales de los años cincuenta del siglo pasado, pero son integrantes indiscutibles del actual arsenal terapéutico. Aunque su eficacia está más que contrastada, por lo general tienden a reservarse como segunda opción, ya que presentan una mayor tasa de efectos adversos.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN). Hoy por hoy, suelen ser la primera elección puesto que, además de buenos resultados terapéuticos, presentan un buen perfil de tolerancia. Su potencial de toxicidad en caso de sobreingesta también es mucho menor que en los otros fármacos. Por desgracia, la disfunción sexual sigue siendo un efecto secundario frecuente, aunque no todos la producen en la misma medida.

que asocian clínica psicótica, alteraciones de la psicomotricidad o elevado riesgo suicida) o resistentes, también en algunos casos de esquizofrenia o trastorno bipolar.

Aunque todavía restan múltiples cuestiones por dilucidar respecto a su mecanismo de acción, sabemos que durante la descarga y en los días posteriores se produce una cascada de cambios en los sistemas de neurotransmisión (5-HT, NA, GABA), hormonas (cortisol, oxitocina, endorfinas), procesos neurotróficos (aumento de la expresión de BDNF), etcétera. En definitiva, cambios similares a los descritos con los medicamentos antidepresivos.

Al margen de los riesgos excepcionales asociados a la anestesia general que se practica al afectado, se trata de una técnica muy segura. Incluso para una paciente embarazada que sufra una depresión grave, el tratamiento con TEC puede resultar más rápido y seguro para la madre y el feto que los psicofármacos. Los efectos adversos más frecuentes son dolores de cabeza y problemas de memoria, por lo general transitorios y circunscritos al período de tratamiento. Una vez alcanzada la recuperación clínica, la capacidad de concentración y memoria regresan a la normalidad.

Líneas abiertas de investigación

Pese a los avances, existe un grupo de pacientes con depresión crónica grave en los que fracasan o dejan de funcionar todas las estrategias terapéuticas que hemos descrito, incluso la TEC. El grado de sufrimiento y discapacidad que padecen esas personas es atroz, a lo que debe añadirse el tremendo desgaste de su entorno y los elevados costes económicos que comporta su cuidado.

Una de las líneas experimentales actuales más prometedoras para ese subgrupo es la estimulación cerebral profunda [*véase* «Neuromodulación contra la depresión resistente», por C. M. Torres, J. A Barcia, J. J. López y A. M. Lozano; Mente y Cerebro n.º 55, 2012]. Se trata de una técnica experimental en la depresión, aunque cuenta con una larga experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o del dolor crónico. Los ensayos que estamos llevando a cabo diversos grupos de investigación están arrojando resultados muy esperanzadores.

Frutos prometedores

Hoy en día disponemos de tratamientos eficaces contra la depresión. Aun así, existe un índice nada despreciable de resistencia y cronicidad. La intervención en las etapas tempranas puede resultar determinante para mejorar el pronóstico.

En las últimas décadas, los estudios en psiquiatría biológica han dado un salto cualitativo notable, arrojando luz sobre los procesos que desencadenan y prolongan enfermedades como la depresión. Confiemos en que se siga estimulando la investigación en este apasionante campo, puesto que ya estamos recogiendo frutos, cuando menos, prometedores. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 57

PARA SABER MÁS

Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. A. Caspi et al. en *Science*, vol. 301, págs. 386-389, 2003.

Historia de la psicofarmacología. F. López-Muñoz y C. Alamo. Ed. Médica Panamericana, 2007.

The molecular neurobiology of depression. V.Krishnan y E. J. Nestler en *Nature*, vol. 455, págs. 894-902, 2008.

Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. Disponible en www.guiasalud.es/egpc/depresion/index.html

A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. J. de Diego-Adeliño et al. en *Journal of Affective Disorders*, vol. 120, págs. 221-225, 2010.

Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: Further evidence in treatment-resistant major depression. D. Puigdemont et al. en *Internacional Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 22, págs. 1-13, 2011.

Suscríbete a
Mente&Cerebro

Ventajas para los suscriptores:

- **Envío** puntual a domicilio
- **Ahorro** de hasta un **21 %** sobre el precio de portada
  ~~41,40 €~~ 35 € por un año (6 números)
  ~~82,80 €~~ 65 € por dos años (12 números)
- **Acceso gratuito** a la edición digital de los números incluidos en la suscripción (artículos en pdf)

... y recibe
GRATIS
un número de la colección
CUADERNOS

www.investigacionyciencia.es/suscripciones
Teléfono: +34 934 143 344

PSIQUIATRÍA Las mujeres entran en un estado de extrema tristeza; los hombres, en cambio, se tornan iracundos e impulsivos. El trastorno depresivo también tiene sexo

Las dos caras de la depresión

ERICA WESTLY

NEUFFER-DESIGN

El trastorno depresivo puede manifestarse de manera muy diversa en hombres y mujeres.

Emily Dickinson la describía como una «melancolía fija». George Santayana veía en ella una «rabia difusa». Aunque estos giros evocan emociones distintas, están dedicados a un mismo trastorno: la depresión. La divergencia en las definiciones va más allá de una cuestión literaria o filosófica. El sexo también influye.

Desde hace tiempo, los terapeutas saben que hombres y mujeres experimentan de forma distinta el padecimiento psiquiátrico. No obstante, cuando los médicos esbozaron el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, la guía que utilizan para diagnosticar las enfermedades psiquiátricas, describieron deliberadamente las patologías sin tener en cuenta las diferencias entre sexos. Al ignorar esas distinciones, se perjudica al paciente, sea hombre o mujer. De hecho, cada vez más estudios llegan a la conclusión inevitable de que la condición sexual influye en cada aspecto del trastorno mental: desde los síntomas, pasando por la respuesta a la medicación, hasta la evolución de la enfermedad a lo largo de la vida de una persona.

La depresión es el trastorno psiquiátrico más común. Según la Organización Mundial de la Salud, afecta a más de 150 millones de personas, es decir, alrededor del 4 por ciento de la población adulta de todo el mundo. En Estados Unidos, la incidencia es todavía mayor, pues 48 millones de personas sufren depresión, es decir, el 19 por ciento de los adultos, según revela un informe de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades estadounidenses (CDC, por sus siglas en inglés). Este mayor número de casos en Estados Unidos puede deberse, en parte, a una mayor concienciación del trastorno.

La diferencia más destacada entre la depresión masculina y la femenina reside en la preponderancia: las mujeres tienen el doble de probabilidades de padecerla. Ante este dato, la investigación sobre la depresión y sus características según el sexo se ha centrado históricamente en por qué las mujeres son más vulnerables a la dolencia; aunque por razones que tienen más que ver con la conveniencia, la mayoría de los estudios sobre fármacos antidepresivos solo se han realizado con varones.

En fecha más reciente, los investigadores han empezado a estudiar las diferencias más profundas. Una de las más destacas, pero a menudo menos comprendida, es la disimilitud entre los síntomas expresados por mujeres y hombres. Por lo general, en ellas la emoción primaria de la depresión es la tristeza. Los varones manifiestan enfado o irritabilidad, emociones que a menudo se acompañan de imprudencia. Muchas personas, entre ellas los propios afectados, confunden la depresión masculina con un sentimiento de frustración e inquietud. Por otra parte, los hombres con trastorno depresivo se muestran más reacios a solicitar ayuda; también son más tendentes a suicidarse. Según los CDC, la proporción de suicidios entre varones y mujeres es de cuatro a uno. ¿Se deben estas diferencias a una cuestión biológica o cultural?

Algunos investigadores creen que la neurobiología de la depresión es la misma para ambos sexos, igualdad que no se da en el ámbito de las normas sociales. Los hombres no deben expresar sentimientos como la tristeza, por eso a menudo sufren dificultades para articular sus síntomas. Sam Cochran, director de orientación psicopedagógica de la Universidad de Iowa y autor de libros sobre psicología masculina, señala: «Ellos dirán, "no rindo tanto", o "me peleo con mi novia constantemente", en vez de "estoy triste"; pero una vez que superamos eso, los síntomas son prácticamente los mismos que en las mujeres».

Los científicos que, como Cochran, ponen énfasis en la importancia de las influencias culturales son cada vez más minoritarios. En cambio, aumentan las pruebas de que las diferencias biológicas entre sexos influyen en el estado de ánimo y la conducta, además de en la propensión a la depresión y a otros trastornos psiquiátricos. Quizá, como es lógico, estas diferencias surgen de las propias sustancias que definen el sexo de la persona desde un inicio: las hormonas sexuales. Comprender su efecto en el cerebro podría constituir la única forma para asegurarse de que los pacientes con depresión reciben el tratamiento adecuado.

En síntesis: Bioquímica del trastorno

1 Las hormonas sexuales, estrógenos y testosterona, interactúan de forma distinta con los neurotransmisores responsables de los sentimientos de estrés y bienestar. Como resultado, los hombres y las mujeres experimentan la depresión y responden a los antidepresivos de manera diferente.

2 Los varones tienden a manifestar síntomas depresivos menos reconocibles, como el enfado y la inquietud, entre otros.

3 Los cambios hormonales a lo largo de la vida hacen a hombres y mujeres susceptibles de padecer una depresión en períodos de la vida distintos.

LA AUTORA

Erica Westly es periodista científica. Escribe, entre otras publicaciones, para *Scientific American Mind*, *Wired* y *Slate*.

JUPITERIMAGES

Muchos hombres no expresan tristeza cuando se encuentran deprimidos; por el contrario, se muestran irritables. Si sumamos a ello la reticencia a demostrar debilidad, el resultado es un mal diagnóstico de la depresión en los varones.

Los motores del estado de ánimo

Ya en el útero, y después durante la adolescencia, las hormonas sexuales, sobre todo la testosterona y los estrógenos, preparan el escenario para la reproducción. También intervienen de forma destacada en el desarrollo del cerebro; más tarde, en el estado de ánimo.

Hombres y mujeres fabrican hormonas en cantidades diferentes. La testosterona, que se produce en los testículos, y los estrógenos, en los ovarios, son las hormonas sexuales más activas en hombres y mujeres, respectivamente. No obstante, los varones producen cierta cantidad de estrógenos, y las mujeres, algo de testosterona en sus órganos sexuales y glándulas suprarrenales. Estas hormonas desempeñan una función vital en unas y otros: la testosterona ayuda a las mujeres a regular la menstruación y a mantener la densidad ósea, la masa muscular y la libido; en los hombres, los estrógenos contribuyen a regular los fluidos en el tracto reproductor.

La producción de hormonas sexuales varía a lo largo de la vida. Los niveles pueden fluctuar de un día para otro; incluso de hora en hora. Sin embargo, en términos generales, la mayor producción ocurre en la etapa de lactancia y durante la primera infancia, para aumentar de nuevo en la prepubertad, etapa desencadenada por el hipotálamo y la glándula pituitaria y que anuncia la llegada de la pubertad. Los niveles de las hormonas sexuales disminuyen de forma gradual desde el final de esta fase de la adolescencia hasta los 50 o 55 años, cuando las mujeres entran en la menopausia, tras la cual la producción de estrógenos cae en picado. Por su parte, los hombres entran en un estado que muchos médicos denominan «andropausia» y que se caracteriza por un descenso, aunque no tan brusco, de la producción de testosterona. Algunas investigaciones han relacionado la reducción de niveles hormonales durante la senectud, tanto masculina como femenina, con el deterioro cognitivo y la pérdida de memoria.

Las hormonas sexuales ejercen una función destacada en el desarrollo cerebral y el estado de ánimo

Resulta complicado estudiar la bioquímica de las hormonas sexuales en el cerebro, pues las propias hormonas son difíciles de medir y sus efectos están muy dispersados. Con todo, existen fuertes indicios de que estas sustancias desempeñan una función clave en la fisiología cerebral. El cerebro masculino tiende a ser más voluminoso que el femenino; también madura más despacio. Aunque todavía no se han precisado los mecanismos subyacentes a este retraso, la investigación con animales ha demostrado que la testosterona puede aumentar el tamaño del cerebro si se estimula la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), una proteína que contribuye al desarrollo neuronal. Este

crecimiento adicional puede ocasionar que el cerebro masculino necesite más tiempo para alcanzar la madurez completa.

Numerosos indicios apuntan, asimismo, a una relación entre las hormonas sexuales y los trastornos del estado de ánimo a lo largo de la vida. La testosterona y los estrógenos producen diferentes efectos en los neurotransmisores, sobre todo, en el hipotálamo y la amígdala, estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento emocional. Estudios llevados a cabo en el Colegio de Medicina Albert Einstein en 2001 mostraron que, durante el desarrollo temprano, la testosterona y los estrógenos tienen efectos opuestos en el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA): la testosterona estimula la transmisión del GABA; los estrógenos la inhiben.

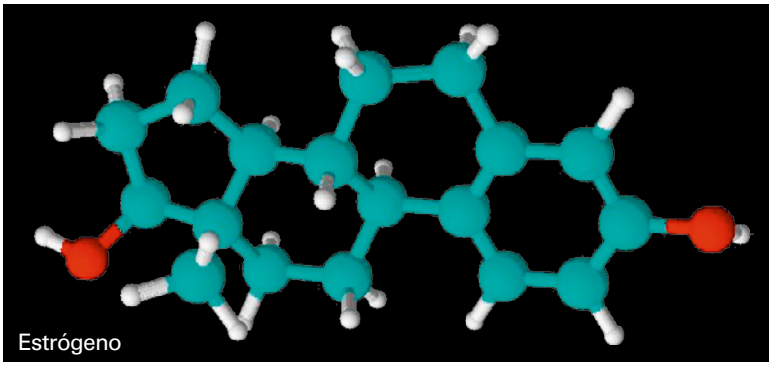
Estos efectos contrarios favorecen primero a un sexo y luego al otro. Durante la infancia, las diferencias perjudican a los varones. En los bebés y los niños pequeños, el exceso de GABA se asocia a convulsiones; el efecto atenuante de los estrógenos en el GABA actúa, al parecer, como protector, de ahí que los niños varones tengan casi el doble de posibilidades de padecer ataques de fiebre a la par que de desarrollar depresión durante la primera infancia. Simon Baron-Cohen, psicólogo y director del Centro de Investigación del Autismo de la Universidad de Cambridge, sostiene que los excesos de testosterona durante los primeros meses del desarrollo cerebral pueden contribuir a que los niños varones sean vulnerables al autismo y a otros trastornos neuropsiquiátricos. El GABA, el BDNF y otros factores químicos también estimulados por la testosterona parecen estar ligados a estos trastornos por razones que aún se desconocen.

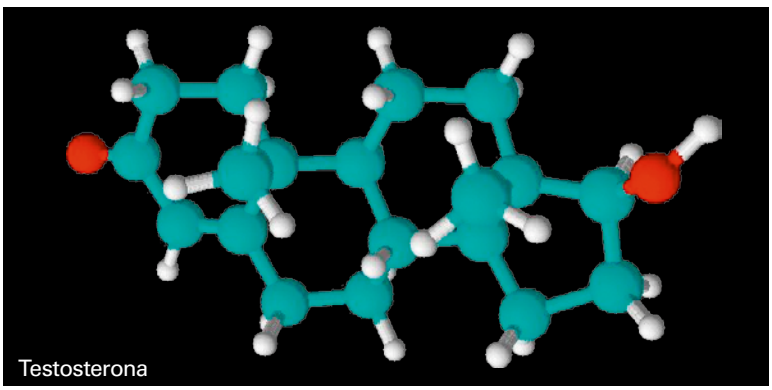
Otros investigadores creen que la testosterona actúa indirectamente, es decir, hace a los niños varones más sensibles a las tensiones ambientales, como el bajo oxígeno prenatal, que puede producir síntomas psiquiátricos. En la pubertad, se da la vuelta a la balanza: las niñas pasan a ser dos o tres veces más propensas a la depresión que los niños. Es probable que las subidas repentinas de los niveles de estrógenos hagan más vulnerables a las chicas al incrementar los niveles de cortisol (hormona del estrés) e interferir en el suministro de serotonina. De hecho, la escasez de serotonina en ese estadio de la vida puede provocar fatiga, ansiedad y otros síntomas de depresión.

La testosterona puede desempeñar una función protectora para los varones en esa etapa de la juventud. En 2008, Tracy Bale y sus colaboradores de la Universidad de Pensilvania mostraron que la testosterona administrada a ratonas parecía protegerlas de síntomas de tipo depresivo, pero solo a aquellas hembras que se encontraban en plena adolescencia. Ello implica que no solo importa el tipo de hormona que produce el cuerpo, sino también cuándo se expresa.

Desvelar los síntomas

Las hebras del debate naturaleza *contra* cultura resultan incluso más difíciles de desmadejar en la edad adulta,





GEHRIN UND GEIST

Hormonas masculinas y femeninas

Estos modelos de la estructura molecular de los estrógenos y la testosterona muestran en color azul turquesa los átomos de carbono, en blanco los de hidrógeno y en rojo los de oxígeno. Según su estructura, apenas se detectan diferencias entre las dos hormonas sexuales más importantes en los humanos. No obstante, incluso las más pequeñas desviaciones químicas producen en el organismo grandes efectos.

En ciertas áreas del cerebro, como el hipotálamo y la amígdala (regiones que regulan el sueño y el hambre, entre otras funciones), existen receptores especiales para los estrógenos y la testosterona. Al parecer, los estrógenos aumentan la sensibilidad al cortisol (hormona del estrés). Ello podría influir en que las mujeres sufran más de depresión que los hombres.

THINKSTOCK

Los varones tienen mayor probabilidad de desarrollar depresión durante la primera infancia. Las mujeres, por el contrario, son entre dos y tres veces más propensas a este trastorno durante la pubertad.

etapa en que los síntomas de la depresión empiezan a diferenciarse con más claridad según el sexo. Ya que las mujeres son más tendentes a sufrir el trastorno y a solicitar tratamiento, los criterios diagnósticos para la depresión se encuentran muy sesgados hacia los síntomas femeninos. El enfado y la inquietud típicos de la depresión masculina no encajan con las definiciones tradicionales de la enfermedad, por lo que pueden pasarse por alto en las pruebas de diagnóstico.

Tampoco la depresión encaja en el imaginario social tradicional sobre el tipo de trastorno que puede sufrir un hombre. Por ese motivo, el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH por sus siglas en inglés) patrocinó en 2003 una campaña de sensibilización bajo el lema: «Hombres de verdad, depresión de verdad».

Julie Totten, residente en Waltham, Massachusetts, recuerda el día en que se percató de que la irritabilidad y el enfado de su padre, de 54 años, podrían ser síntomas de una depresión; fue en 1990, poco después de que su hermano se suicidara. Había ido a la biblioteca para indagar sobre las causas de suicidio. Mientras buscaba información, le llamó la atención un artículo sobre la depresión en los hombres. «Cuando mi padre se encontraba bien, era sociable y extrovertido, pero también podía ponerse irritable y lúgubre por cualquier cosa. Cuando se ponía así, había que ir con pies de plomo», explica. Al parecer, su padre estaba experimentando la «rabia difusa» de Santayana.

Cada vez más estudios demuestran que el hecho de ser hombre o mujer influye en diversos aspectos de los trastornos mentales

Totten sabía que le iba a resultar difícil convencerle para que fuera al terapeuta. Su hermano había pedido ayuda al médico de cabecera poco antes de morir, aunque solo se quejó de problemas externos, como dolores de estómago y pérdida de peso, por lo que el médico le recomendó que comiera más. En el caso de su padre, Totten logró el diagnóstico y tratamiento adecuados mediante un subterfugio: aprovechó que su progenitor creía que tenía gripe para acompañarle al médico. Previamente, se aseguró de que un psiquiatra estuviera presente durante la consulta. El paciente padecía una depresión, por lo que se le recetó un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). En la actualidad, Totten dirige la organización estadounidense Familias por la Sensibilización sobre la Depresión, que ayuda a las personas a reconocer los síntomas del trastorno en sus allegados y a animarlas a que busquen tratamiento. Afirma que uno de los grupos que más apoyo ofrece dentro de la organización consiste en mujeres que debaten sobre la mejor manera de convencer a sus maridos para que busquen ayuda.

Para los hombres depresivos, el hecho de solicitar ayuda terapéutica más pronto que tarde podría significar la diferencia entre la vida y la muerte. Como rezaba el título de una noticia publicada en un periódico para informar sobre las altas tasas de suicidio entre los varones: «Las mujeres buscan ayuda, los hombres mueren».

Algunos investigadores abogan por usar para el diagnóstico sistemas de valoración diseñados específicamente para hombres, como es la Escala de Depresión Masculina de Gotland, un cuestionario elaborado en 1999 que se centra en los síntomas masculinos. Entre otras cosas, se pide a los encuestados que evalúen en qué grado se sienten irritables, inquietos, frustrados o agresivos.

Disparidad en la medicación

Resulta tan importante determinar un diagnóstico correcto como asegurarse de que varones y mujeres reciben el tratamiento adecuado a su sexo. Durante largo tiempo, los médicos suponían que la medicación psiquiátrica tenía los mismos efectos en ambos sexos. Hace algo más de diez años, Susan Korstein, psiquiatra de la Universidad Virginia Commonwealth, demostró que los hombres no responden tan bien como las mujeres a los ISRS, un tipo de antidepresivos que incluye fármacos como Prozac.

«Provocó bastante revuelo», recuerda Kornstein. Por no hablar del bochorno que produjo conocer que los ensayos clínicos por los que el ISRS había conseguido la aprobación de la Agencia Federal de Fármacos y Alimentos de EE.UU. se habían llevado a cabo únicamente con participantes masculinos. «Los investigadores no querían lidiar con las dificultades de controlar los ciclos menstruales», comenta la ahora directora del Instituto para la Salud Mental de la Mujer, en la misma universidad. Así pues, las mujeres quedaron excluidas del experimento; no se consideró la posibilidad de que su respuesta al medicamento podría variar.

El trabajo de Kornstein y otros investigadores revela una verdadera disparidad en la eficacia del ISRS en hombres y mujeres. Varios estudios sugieren que estos fármacos tan extendidos (entre 2003 y 2006, 17 millones de estadounidenses afirmaron tomarlo, según los CDC) funcionan mejor en presencia de estrógenos. Un estudio publicado en la revista *Psychoneuroendocrinology* en 2008 descubrió que el ISRS sertralina (Zoloft) no tenía efecto en las ratas hembra que no producían estrógenos. Sin embargo, mejoraba los síntomas depresivos si iban acompañados de un tratamiento con estrógenos. Cuando en 2011 Kornstein llevó a cabo una investigación complementaria, descubrió que las mujeres eran más proclives

Sintomatología diferente según el sexo

Algunos investigadores sostienen que numerosas enfermedades mentales, si no todas, afectan a hombres y mujeres de forma distinta.

Esquizofrenia

Este trastorno aqueja tanto a hombres como a mujeres, pero de diferente manera. Las afectadas suelen sufrir más ansiedad y depresión; los sujetos varones muestran, por lo general, apatía y un funcionamiento social pobre. Los estudios revelan que los varones esquizofrénicos son más propensos a sufrir déficits cognitivos, como dificultades de lenguaje.

Las diferencias físicas también parecen comunes. Jill Goldstein, de la Universidad Harvard, descubrió que el hipotálamo (región cerebral implicada en el procesamiento emocional) era más grande en las mujeres con esquizofrenia, fenómeno que no se daba en los hombres.

Trastorno por estrés postraumático

Las mujeres presentan mayor tendencia a sufrir esta enfermedad: son casi el doble de propensas a desarrollarla que los hombres, a pesar de que ellos son casi cuatro veces más proclives a vivir acontecimientos traumáticos, según un estudio de 2008 publicado en *Annals of General Psychiatry*.

Las mujeres con trastorno por estrés postraumático (TEPT) suelen ser más distantes y retraídas que los hombres con TEPT, como se señalaba en el *British Journal of Psychiatry*. En cambio, ellos se caracterizan por su comportamiento irritable e impulsivo. Este trastorno también suele asociarse a la depresión en las mujeres, y a la ansiedad en los hombres.

Trastorno bipolar

Ambos sexos presentan la misma probabilidad de desarrollar el trastorno bipolar, aunque los hombres tienden a mostrar síntomas antes, con una media de edad de 22 años; mientras en las mujeres se manifiesta en torno a los 26. Además, ellas suelen caer en depresiones más profundas que los varones y sus ciclos entre depresión y manía resultan más frecuentes.

Los investigadores creen que los antidepresivos pueden exacerbar este efecto de ciclo rápido, el cual podría explicar por qué ocurre más en las mujeres que en los hombres: ellas suelen padecer depresiones más graves, por lo que son más proclives a tomar medicación para su tratamiento.

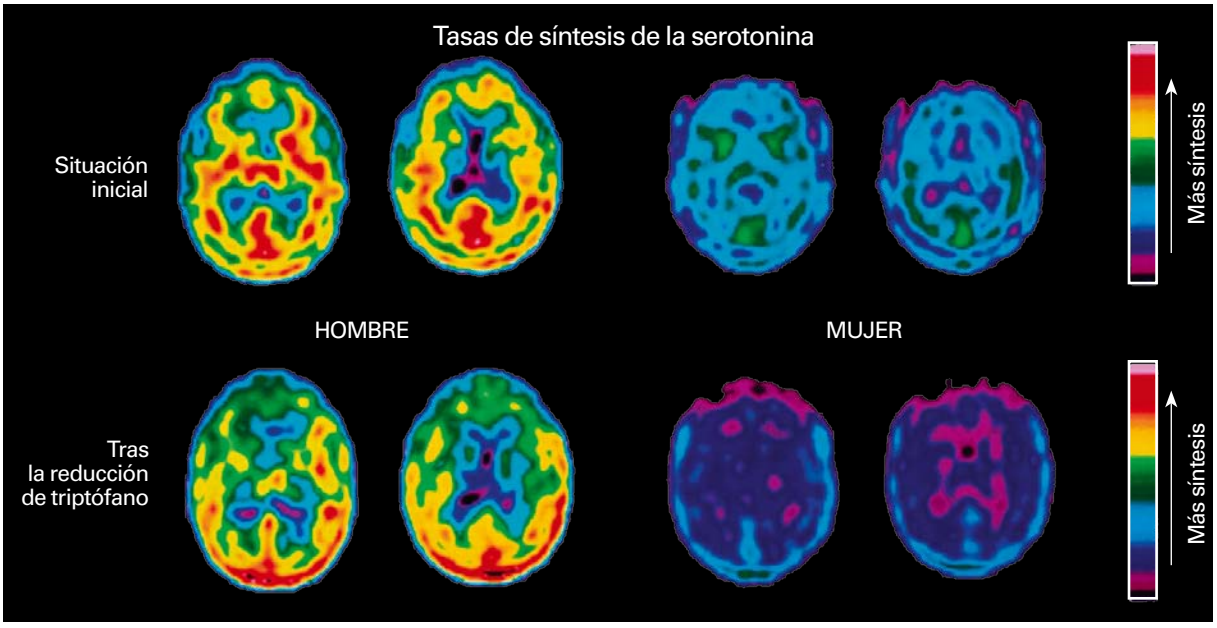
Los efectos secundarios cognitivos del trastorno varían según el sexo. Un estudio de 2009 publicado en *Psychological Medicine* descubrió que el trastorno bipolar estaba asociado a un deterioro de la memoria a corto plazo en los hombres, pero no en las mujeres.

Puntos de partida distintos

El cerebro humano funciona con las mismas sustancias químicas, pero es posible que hombres y mujeres las produzcan en cantidades distintas; una diferencia que puede poner en desventaja a uno de ambos sexos. Las imágenes cerebrales bajo estas lineas pertenecen a 15 hombres y mujeres y se realizaron mediante tomografía por emisión de positrones con el objetivo de rastrear la producción de serotonina, un neurotransmisor que levanta el ánimo.

La fila superior muestra cortes del cerebro de dos sujetos, un hombre y una mujer; ambos sanos y no deprimidos. Se observa que el cerebro masculino produce serotonina con mayor rapidez. La fila inferior muestra la producción de serotonina en ambos sexos después de seguir una dieta baja en proteínas carente de triptófano. Este aminoácido, que se encuentra en alimentos como el pavo, los productos lácteos y algún pescado, resulta fundamental para la serotonina. Bajo estas desafiantes condiciones, la producción del neurotransmisor en cuestión disminuye tanto en el varón como en la mujer, aunque el cerebro masculino es más rápido en producirlo.

Esta diferencia en la cantidad de serotonina puede explicar por qué antidepresivos que elevan los niveles de serotonina (entre ellos Prozac) resultan más efectivos en las mujeres.



DE: «DIFFERENCES BETWEEN MALES AND FEMALES IN RATES OF SEROTONIN SYNTHESIS IN HUMAN BRAIN», S. NISHIZAWA ET AL. EN *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES*, VOL. 94, PÁGS. 5308-5313, 1997

a experimentar remisión tras el tratamiento con ISRS, aunque su depresión era, en promedio, más grave que la del los sujetos varones.

El primer trabajo de la investigadora descubrió, en cambio, que los hombres respondían mejor a antidepresivos como la imipramina (Tofranil) y el bupropion, fármacos que tienen como diana los neurotransmisores dopamina y norepinefrina, no la serotonina. Científicos del Instituto Nacional de Salud Mental estadounidense y de la Universidad Yale publicaron hace unos años un estudio que podía explicar el porqué de este fenómeno. Mediante tomografía por emisión de positrones midieron los niveles de la proteína transportadora de serotonina (objetivo del ISRS) en varones y mujeres que habían tomado antidepresivos pero ya los habían dejado. Las pacientes presentaron un descenso del 22 por ciento en el transportador de serotonina en regiones clave del cerebro; en los varones no se observaron diferencias con respecto a los probandos de control, lo que implica que en su caso la depresión tenía menos que ver con el déficit de serotonina.

Esos resultados se han visto reforzados por el descubrimiento de que las mujeres responden de forma diferente a los antidepresivos en distintas etapas de su vida, lo que podría a su vez indicar por qué son más proclives a la depresión. Por otro lado, Kornstein halló que, al igual que los varones, las mujeres posmenopáusicas no respondían tan bien al ISRS como las más jóvenes, quienes obtenían mejores resultados con antidepresivos dirigidos a la norepinefrina y la dopamina. Además, el equipo de Yale descubrió que, al contrario que las participantes más jóvenes y que los hombres, las mujeres posmenopáusicas deprimidas no mostraban reducción de los niveles del transportador de serotonina.

Esos descubrimientos encajaban con las pruebas llevadas a cabo en animales, las cuales constataron que el

Los antidepresivos como Prozac funcionan mejor en presencia de estrógenos. Dicho de otro modo, actúan mejor en las mujeres

ISRS funcionaba mejor en presencia de estrógenos. De este modo revelaban la influencia de los estrógenos en la salud mental a lo largo de la vida de las mujeres: desde la adolescencia, momento en el que se da un punto álgido en la producción de esta hormona y que altera de manera permanente las vías cerebrales del estrés, hasta la pérdida de estrógenos durante la menopausia, proceso que afecta a los circuitos del cerebro y a la respuesta medicamentosa de las mujeres.

En el momento adecuado

Como muchas mujeres con depresión, Deb Damone, de 56 años y natural de Hauppague, Nueva York, experimentó por primera vez lo que dio en denominar una «tristeza premonitoria» cuando llegó a la pubertad. A los 17 años le diagnosticaron el trastorno; empezó a tomar un antidepresivo tricíclico (todavía no existía el ISRS). El fármaco no fue efectivo. Evitó los antidepresivos hasta casi los 40 años, edad a la que un médico le prescribió Prozac. El fármaco le funcionó mejor. Cumplidos los 50, entró en la menopausia; sus síntomas empeoraron. Sufría cambios de humor y una tristeza extrema (la «melancolía fija» de Emily Dickinson); le costaba levantarse de la cama. «Mi comportamiento no había sido tan errático desde que era adolescente. Supongo que mi estado habría sido mucho peor si no hubiera tomado Prozac», explica.

De hecho, Damone habría obtenido mejores resultados si se le hubiera recetado Prozac cuando era joven y, tras la menopausia, le hubieran cambiado la medicación por un fármaco dirigido a la norepinefrina (caso de la venlafaxina). La psicóloga clínica Jill Goldstein, quien ha investigado las diferencias en la esquizofrenia y la depresión en el hospital Brigham y el de mujeres de la Universidad Harvard, afirma: «Necesitamos instaurar la noción de que para entender estos trastornos hay que tener en cuenta toda la vida del paciente».

Evitar los estereotipos

La medicina, y en particular la psiquiatría, ha debido luchar a menudo contra los estereotipos de género. En la era victoriana y a principios del siglo XX, a las mujeres que mostraban síntomas psiquiátricos se les solía diagnosticar histeria, un trastorno «femenino» que la comunidad médica ya no reconoce.

Cuando la profesión abandonó estos puntos de vista misóginos, viró en la dirección contraria, descartando las diferencias de sexo en el diagnóstico y el tratamiento. En enero de 2010, un análisis afirmaba que a los pacientes con depresión leve no les hacían efecto los antidepresivos. Se pidió a los autores que especificaran los resultados por sexos, mas no contaban con los datos suficientes para llevar a buen puerto tal encargo.

Esos desaciertos desaparecerían si los científicos pudieran reunir todo lo que se está comenzando a conocer sobre la biología de la depresión en hombres y mujeres. Este conocimiento podría ayudar a los pacientes a encontrar tratamientos más en sintonía con la química de su cuerpo.

Más allá de consideraciones puramente médicas, si entendiéramos al detalle los matices de las emociones humanas —que la depresión es melancolía para algunas, rabia para otros—, podríamos ahondar en el conocimiento de los congéneres y de nosotros mismos. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 67

PARA SABER MÁS

Sex differences in the brain: Implications for explaining autism. S. Baron-Cohen, R. C. Knickmeyer y M. K. Belmonte en *Science*, vol. 310, págs. 819-822, noviembre de 2005.

Disorders of childhood and adolescence: Gender and psychopathology. C. Zahn-Waxler, E. A. Shirtcliff y K. Marceau en *Annual Reviews of Clinical Psychology*, vol. 4, págs. 11.1-11.29, diciembre de 2007.

Prenatal exposure to sex steroid hormones and behavioral/cognitive outcomes. J. E. Manson en *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 57, suplemento 2, págs. S16-S21, 2008.

Examining the intersection of sex and stress in modeling neuropsychiatric disorders. Nirupa Goel y Tracy L. Bale en *Journal of Neuroendocrinology*, vol. 21, n.º 4, págs. 415-420, marzo de 2009.

Sex matters: Gonadal steroids and the brain. E. A. Young y J. B. Becker en *Neuropsychopharmacology*, vol. 34, págs. 537-538, 2009.

Sex differences in stress response circuitry activation dependent on female hormonal cycle. J. M. Goldstein, M. Jerram, B. Abbs, S. Whitfield-Gabrieli y N. Makris en *Journal of Neuroscience*, vol. 30, n.º 2, págs. 431-438, enero de 2010.

Biological vulnerability to depression: Linked structural and functional brain network findings. N. L. Nixon et al. en *The British Journal of Psychiatry*, vol. 204, n.º 4, págs. 283-289, abril de 2014.

PSICOLOGÍA DEL TRABAJO Desde hace unos años no cesa de aumentar el número de personas con depresión. El estrés profesional constituye una causa de ese fenómeno, a menudo infravalorado

Baja por depresión

ANNETTE SCHÄFER

El deporte produce depresión. A esta conclusión podría llegar cualquiera que siga atentamente las noticias deportivas de los últimos años. Primero se difundió que Sebastian Deisler, centrocampista internacional del Bayern de Múnich, había recibido tratamiento durante varios meses en una clínica psiquiátrica debido a una depresión. Luego se dio a conocer que el ciclista italiano Marco Pantani, hallado muerto en la habitación de un hotel en Rímini en febrero de 2004, había sufrido un trastorno depresivo grave. Al poco tiempo, el futbolista checo Jan Simak anunciaba su abandono del equipo Hannover 96: sufría depresión por agotamiento.

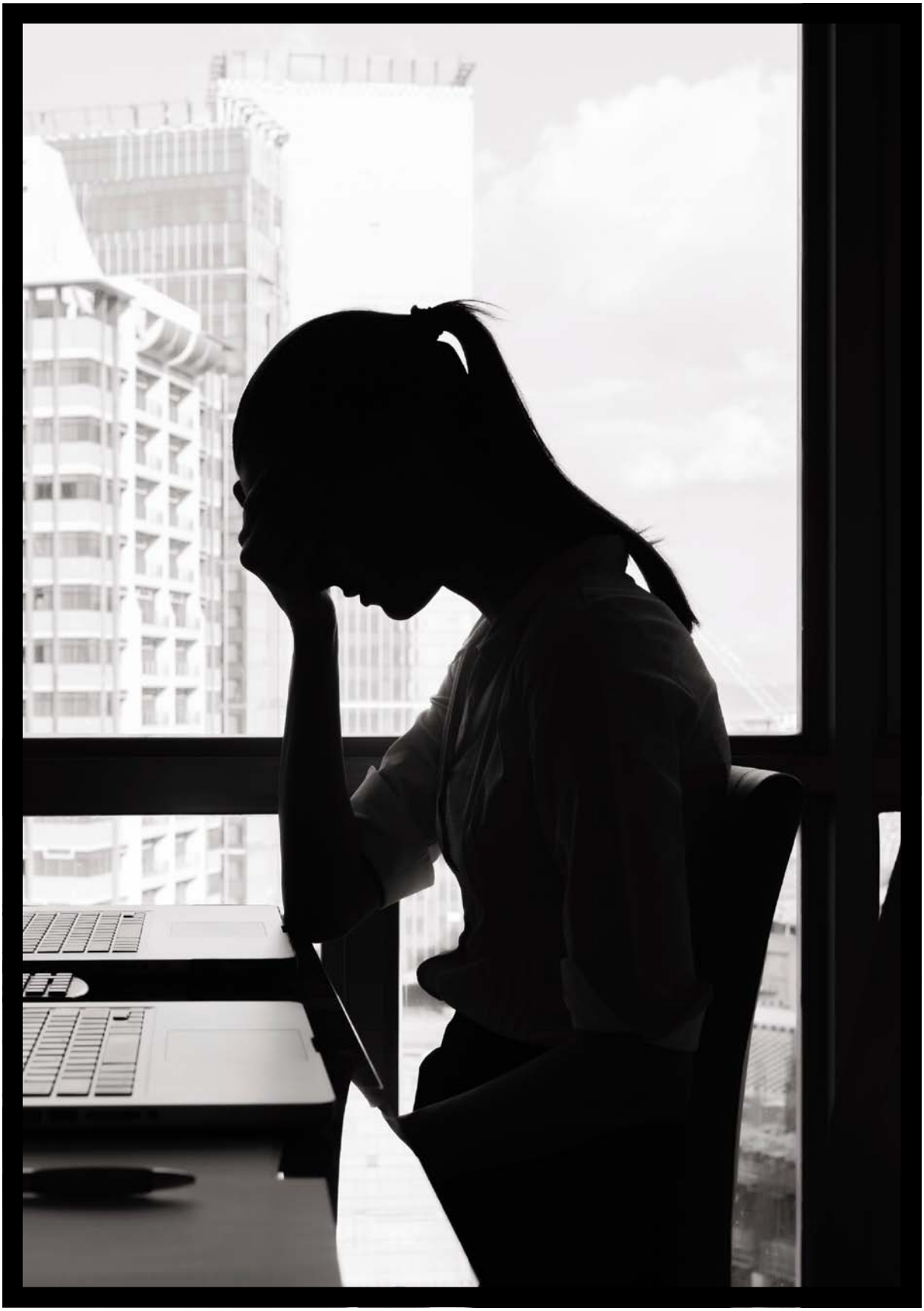
No resulta extraño que se propaguen los trastornos psíquicos, opinan algunos especialistas, dada la presión cada vez mayor impuesta a los deportistas de elite. En una encuesta representativa de la revista *Kicker*, efectuada a profesionales de la liga alemana de fútbol en 2004, uno de cada dos refería dudas sobre su rendimiento y angustia ante el fracaso, aparte de una enorme presión y la necesidad de mantenerse siempre en primera línea.

No solo los deportistas. Muchas personas, de profesiones muy diversas, tampoco resisten las exigencias progresivas del trabajo y reaccionan con síntomas depresivos. La depresión se ha convertido en una enfermedad epidémica. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), constituye una de las patologías más frecuentes y graves en los países industrializados.

Preocupación en la empresa

Este proceso no solo afecta a los que lo sufren y a sus familiares, sino también a los empresarios. Las compañías estadounidenses dieron la voz de alarma hace algunos años. Debido a su difusión y a que afecta, sobre todo, al grupo de personas de 20 a 45 años, es decir, a los que se encuentran en plena vida laboral, los costes económicos derivados de la depresión son muy altos.

Walter Stewart, del AdvancePCS Center for Work and Health, en Hunt Valley, y otros investigadores han corroborado esa apreciación. En una encuesta de 2003, el equipo de Stewart preguntó a 733 trabajadores deprimidos y a 457 sin depresión por su conducta en el trabajo, días de baja laboral y las limitaciones en su rendimiento.



ISTOCK / KIEFERPIX

Aunque acudan al trabajo, los empleados deprimidos rinden de forma limitada.

En síntesis: Depresión en el trabajo

1 Muchas personas, de profesiones muy diversas, no resisten las exigencias progresivas del trabajo, situación que acaba derivando en un trastorno depresivo.

2 Los síntomas característicos de la depresión, como el abatimiento afectivo, el desinterés y la falta de estímulo, impiden el ejercicio normal de la actividad profesional.

3 Las personas depresivas se hallan sometidas a un estrés casi constante. Al parecer, su sistema hormonal en el cerebro responsable de la respuesta al estrés no funciona de manera correcta.

Hallaron que las personas depresivas perdían, por término medio, 5,6 horas de trabajo productivo a la semana por culpa de la enfermedad. Extrapolando los datos, cada año, las pérdidas causadas por la depresión a las empresas de EE.UU ascenderían a 44.000 millones de dólares, el triple de las pérdidas causadas por el resto de las enfermedades.

Ahora bien, solo el 20 por ciento de los gastos se debía a los días de inasistencia o de baja por enfermedad. El 80 por ciento restante obedecía a una disminución del rendimiento. Los síntomas característicos de la depresión —abatimiento afectivo, desinterés y falta de estímulo— impiden a menudo el ejercicio normal de la actividad profesional. A esto se suman problemas de concentración y memoria, falta de decisión, trastornos del sueño y un sentimiento de infravaloración.

Durante un episodio depresivo grave es prácticamente imposible llevar una vida laboral normal, atestigua Ulrich Hegerl, de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad Ludwig Maximilian de Múnich. Lo que no empece que, en muchos casos, las formas más leves sean compatibles con el desarrollo pleno de la actividad laboral. De hecho, puede resultar positivo que el paciente acuda de forma regular a la oficina, el negocio o la fábrica. En ese contexto, el trabajo y el contacto con los demás pueden suponer una valiosa ayuda.

¿Qué ocurre cuando la sobrecarga laboral motiva el trastorno depresivo? Hoy, la mayoría de los expertos coincide en que los conflictos, las tensiones y el estrés en el lugar de trabajo desempeñan una función esencial en las depresiones. No está tan clara la interacción compleja entre el cuerpo, la psique y el ambiente, sobre la que podría residir la enfermedad. Es muy probable que, para iniciar y mantener la depresión, se combinen los factores genéticos, neurobiológicos y psicosociales.

LA AUTORA

Annette Schäfer es economista y periodista.

Puesto que la probabilidad de sufrir este trastorno a lo largo de la vida, aumenta entre los familiares de los pacientes, la herencia parece desempeñar una importante misión. (Se ha demostrado también en estudios sobre gemelos.) Por otro lado, una sobrecarga psíquica durante la infancia podría sentar las bases para una depresión posterior. Determinados factores de la personalidad favorecen el trastorno, sobre todo la tendencia a la ansiedad, la preocupación y las oscilaciones frecuentes del estado de ánimo. Las personas predispuestas sucumben a la depresión ante el estrés y otros factores externos negativos. Pero no siempre se dan los factores externos y ni siquiera el estrés, por intenso que sea, puede explicar el brote de una enfermedad depresiva.

El desencadenante concreto varía desde el episodio aislado hasta un estado de sobrecarga crónica. Se ha establecido ya una relación entre una amplia gama de condiciones del ambiente profesional y las enfermedades depresivas:

- control insuficiente y falta de conocimiento de los objetivos y estructura del trabajo propio;
- desequilibrio entre las exigencias del trabajo y la calificación profesional;
- dirección laboral con una actitud negativa basada en la crítica, en lugar de mensajes positivos;
- falta de información ante reestructuraciones, fusiones y otros cambios sustantivos;
- trabajos con carga emocional y un contacto humano estrecho, por ejemplo, cuidados de otras personas o clases en las aulas;
- ansiedad continua motivada por la premura, y
- preocupación por la pérdida del puesto de trabajo.

Los problemas con el jefe o los compañeros pueden también contribuir a la enfermedad depresiva. Así lo demostró en 2002 un estudio realizado por Christian Dormann, de la Universidad Johannes Gutenberg de Maguncia. Este profesor de psicología del trabajo, organización y economía, se basó en datos del proyecto AHUS (por sus siglas en alemán de «Respuesta activa en una situación de cambio radical»), donde se investigó la respuesta de los ciudadanos de la antigua República Democrática Alemana al cambio drástico del mercado de trabajo después de la reunificación de los dos estados.

La depresión de las personas más valiosas es difícil de reconocer

La pérdida de energía, la apatía y el abatimiento son signos característicos de la depresión. En algunos casos, se producen también sus síntomas opuestos; las personas afectadas se lanzan a una actividad y trabajo incesantes.

Por esa razón, este tipo de depresiones no llegan a reconocerse ni siquiera por los especialistas, como sostiene Hans-Ulrich Wittchen, director del Instituto de Psicología Clínica y Psicoterapia de la Universidad Técnica de Dresde. Al analizar tres estudios epidemiológicos sobre un total de unos 5100 participantes, se comprobó que solo uno de cada tres pacientes con una depresión manifiesta había recibido tratamiento médico o psicológico en algún momento. Una de las razones principales de tal escasez de tratamiento estriba en que casi el 30 por ciento de los pacientes no mostraba un patrón característico de la depresión. Estos «enfermos depresivos activos», con una energía interna incesante y sometidos a oscilaciones repentinas y fuertes del estado de ánimo, se comportaban como personas conscientes de su propia valía, encantadoras y dispuestas a trabajar, lo que dificultaba su reconocimiento.

En particular, los hombres tratan de alejar el vacío interno y las ideas turbias con un calendario agotador u horas extraordinarias. Para Terrence Real, el sexo masculino tiene un menor umbral de tolerancia del dolor psíquico que las mujeres y, al mismo tiempo, les cuesta más hablar de sus problemas. Los hombres deprimidos se buscan otras vías para hallar la solución: trabajo excesivo, abuso del alcohol o drogas, aventuras sexuales o incluso brotes de ira o de violencia.

Sin embargo, la persona afectada no recibe ninguna ayuda. Es posible que esas vías lo distraigan momentáneamente en su huida de la depresión. Mas, a la larga, suelen tropezar con un nuevo problema. La «automedicación» en forma de trabajo, deporte o alcohol solo alivia la situación si se aumenta paulatinamente la dosis. El tratamiento eficaz, basado en antidepresivos o psicoterapia, no llega a los afectados porque ni ellos ni su entorno reconocen la causa genuina de los problemas.

ISTOCK / MEDIAPHOTOS

Dormann se concentró en la evaluación de los datos sobre los factores estresantes de tipo social (tensiones con los compañeros o conducta problemática de los superiores), su influencia en la reacción de los afectados y aparición de trastornos depresivos.

¿Trato inadecuado?

El resultado fue que los encuestados, a los que los otros empleados consideraban personas con poco sentido del humor y difíciles o que se sentían maltratados por los superiores, se quejaban más veces de soledad, aislamiento y obstáculos para la toma de decisiones. Con todo, esta relación solo apareció entre las personas que se irritaban por culpa del estrés social y que se comportan de forma desabrida y reservada ante los conflictos sociales, aunque en su interior no dejan de torturarse constantemente con los conflictos. Cuando esta situación se perpetúa lo suficiente, el resultado puede ser una depresión. Ese mismo estudio revela que, para que surja la enfermedad depresiva, no se requiere ninguna vejación manifiesta, molestia sexual, acoso laboral o agresión física.

En otros trabajos se han examinado las relaciones corporales entre el estrés y la depresión. Esta sobrecarga lleva al cuerpo a un estado de alarma. En las situaciones

que se perciben como amenazadoras, el cerebro activa un sistema complejo de hormonas del estrés: el sistema límbico excita la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que eleva el nivel de cortisol, hormona que, a su vez, desencadena la movilización de las reservas energéticas, la contracción muscular, la aceleración del ritmo cardíaco y el aumento de la presión arterial, entre otras reacciones fisiológicas.

Fracaso del freno hormonal

En condiciones normales, este sistema se autorregula con una suerte de freno automático que se opone a la respuesta de estrés. Ese control no parece funcionar bien entre las personas depresivas. Según Marcus Ising, director de la unidad de psicobiología del Instituto Max Planck de Múnich, la función de retroalimentación del sistema hormonal del estrés se reduce y, así, la contrarregulación sucede con menos rapidez y eficiencia. En consecuencia, las personas tardan más en recuperarse de la sobrecarga. Aparte de los factores genéticos, los episodios de estrés de la infancia y juventud influyen también en la función de retroalimentación.

Las personas deprimidas están sometidas a un estrés casi constante. Más aún, las investigaciones en el Instituto Max Planck señalan incluso que el «fallo del freno» produce directamente los síntomas de la depresión. El grupo de Múnich ha demostrado, a partir de estudios sobre personas y animales, que una mayor concentración de CRH determina cambios de conducta característicos de la depresión, como ansiedad, trastornos del pensamiento o pérdida del apetito. Por otra parte, ciertos ratones transgénicos, desprovistos de receptores cerebrales de la CRH, se comportan de forma intrépida y no despliegan ninguna conducta depresiva. A diferencia de los roedores normales, estos no dudan en explorar el entorno con una iluminación brillante o plataformas elevadas sin barandillas laterales. Además, no se desaniman ante situaciones difíciles e intentan, sin descanso, salir de recipientes de vidrio llenos de agua a pesar de que las paredes lisas lo impiden. Por ello se habla de un comportamiento activo de lucha.

A partir de los trabajos referidos se están desarrollando medicamentos que estabilizan el sistema hormonal del estrés y que, en principio, deberían controlar la depresión mejor que los antidepresivos en uso. Para eso, claro, hay que ponerse en manos del médico, y es en ese apartado donde reside el problema: las personas afectadas no consideran que sus síntomas correspondan a ninguna enfermedad o se avergüenzan de su mal.

Las dificultades con los superiores favorecen los trastornos depresivos de las personas inclinadas a un desempeño escrupuloso.

ISTOCK / KATARZYNABIALASIEWICZ

La depresión, una enfermedad epidémica

Se calcula que en todo el mundo existen 121 millones de personas deprimidas. Si se examina el número de años de vida afectados por problemas somáticos o incapacidad laboral de la población general —magnitud conocida como «años de vida ajustados por discapacidad» (AVAD)—, la depresión supera a todos los demás trastornos psiquiátricos. Según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud, la importancia de esta enfermedad se acrecentará en los próximos años.

La clasificación internacional de los trastornos psiquiátricos (CIE-10) indica que los síntomas principales del episodio depresivo comprenden abatimiento, pérdida del interés y de la alegría y supresión de los impulsos. Todos ellos suelen ocasionar una enorme presión a los afectados, que entorpece el quehacer diario. Además, en el trabajo pueden aparecer problemas de concentración, lentitud para pensar, dificultades de memoria, incapacidad para decidir, agotamiento general y pérdida de la vitalidad, trastornos del sueño, inhibición psicomotora y disminución de la autoestima.

En estos casos, los jefes y los compañeros se sienten desbordados. Cuando se sospeche un trastorno depresivo en un colaborador hay que actuar: es necesario comentárselo con delicadeza, ofrecerle apoyo y animarle a que consulte con el médico de familia o de la empresa. Pero tales recomendaciones avaladas por la investigación pueden resultar difíciles de aplicar en la práctica. Ante su resistencia a hablar de las vivencias emocionales y problemas psíquicos en el trabajo, los hombres prefieren encerrarse en su depresión y sufren una absoluta marginación social. A menudo, además, ni los jefes de personal ni los compañeros saben cómo tratar a los empleados deprimidos.

Respuesta negativa al deporte en la empresa

La encuesta llevada a cabo en 2004 por el Instituto de Ciencias Económicas y Sociales de la fundación Hans-Böckler (WSI) de Düsseldorf entre unos 3500 consejos y comités de empresas confirmó la existencia de fallos en la gestión de la salud psicológica de los trabajadores. Es cierto que el 90 por ciento de estos entes indicó que las sobrecargas psíquicas (presión, intensidad del trabajo y exigencia de responsabilidad) habían aumentado en los últimos cinco años. Sin embargo, las medidas para combatir dicho estrés eran mínimas. Solo una cuarta parte de las empresas consultadas se ocupaba de resolver las sobrecargas psíquicas en el lugar de trabajo, a pesar de que desde 1996 la ley prescribe la práctica de inspecciones periódicas de esta naturaleza. Más aún, solo un tercio de estas compañías aplicaba las medidas necesarias, por ejemplo, deporte en la empresa, círculos de salud, programas de relajación o aumento de las conversaciones con personas afectadas por el desempeño de su trabajo.

La situación varía según los países. Las empresas estadounidenses ofrecen a los trabajadores deprimidos numerosas ayudas, reseñadas en *Depression in the Workplace*, proyecto acometido por el Centro de Depresión de la Universidad de Michigan (UMDC) en Ann Arbor en el año 2004. Los más difundidos son los programas de ayuda a los empleados (EAP), en los que grupos de expertos de la compañía o asesores externos atienden a los afectados. Aproximadamente dos tercios de las compañías examinadas contaban con este tipo de programa. Un tercio promovía instrucciones para que los jefes y compañeros aprendieran a tratar a los colaboradores deprimidos; el 11 % de las empresas disponía de sistemas de cribado para identificar a tiempo a los trabajadores más vulnerables o enfermos.

Sin embargo, los pacientes deprimidos consideran todas estas medidas un arma de doble filo. En Michigan, la inmensa mayoría de los 443 trabajadores con depresión abordados consideraba que una charla abierta sobre la enfermedad suponía un regalo para su posterior desarrollo profesional, aunque más de la mitad temía que la carrera de un empleado se acabara en el momento en que surgiera el trastorno depresivo y aceptara las ayudas ofrecidas.

Las probabilidades de curación suelen infravalorarse. Los síntomas de dos tercios de los pacientes tratados desaparecen y los de la mayoría mejoran. Por retomar el ejemplo de partida, no hay nada que impida a Sebastian Deisler curarse por completo y volver a vestir la zamarra nacional. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 17

PARA SABER MÁS

Mir geht's doch gut. Männliche Depressionen. T. Real. Scherz Verlag, Berna, 1999.

Mental health promotion and prevention strategies for coping with anxiety, depression and stress related disorders in Europe (2001–2003). H. Berkels et al. Forschungsbericht Fb 1011 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund 2004.

Depressionen bewältigen: Die Lebensfreude wieder finden. U. Hegerl y S. Niescken. Trias Verlag, Stuttgart, 2004.

Das Rätsel Depression. Eine Krankheit wird entschlüsselt. U. Hegerl, D. Althaus y H. Reiners. C. H. Beck Verlag, Múnich, 2005.

MATERNIDAD Junto a la alegría natural de ser madre, una mujer de cada siete sufre depresiones y temores durante el año siguiente al parto. Debe recibir tratamiento, del que se beneficiará también el bebé

Depresión posparto

KATJA GASCHLER

«Por favor, ahora juegue durante dos minutos con la niña. Le avisaremos cuando tenga que acabar.» La psicóloga sonríe a Manuela S.* animándola. En la estancia, dos cámaras filman las expresiones de la joven madre y de su hija de tres meses. En la habitación contigua aparece en una pantalla de un televisior una doble imagen: en la de la izquierda se distingue la cara, de perfil, de la madre de 30 años; en la de la derecha, una amplia vista de la lactante recostada en una sillita.

En principio, Manuela S. adopta una actitud ambigua. Luego empieza a hablarle en voz baja a la niña. Su mímica carece de expresividad. La niña agita bracitos y piernas, dirige una breve mirada a su madre y luego deja de hacerle caso. La mujer termina por enmudecer, con la mirada insegura y perdida en la lejanía, como si buscara algo que le indique lo que debe hacer. Inconscientemente, coge con una mano el pie de la pequeña. La psicóloga llama a la puerta. La sesión ha terminado.

Le sucede a menudo en las últimas semanas: se siente triste. Desde el alumbramiento se nota agotada, con un gran vacío interior. Diríase que la niña le hubiera absorbido todas sus energías. A veces, cuando la pequeña llora sin tregua, preferiría dar un portazo y desaparecer. La situación se torna exasperante cuando el marido se va de viaje de negocios durante varias semanas. En cierta ocasión, temió incluso que le asaltara la idea de hacerle algo a su hija. Pero no se atrevía a hablar de sus temores.

Todos la envidiaban por su preciosa hija. Como joven madre, debería sentirse contenta. Hasta que, atormentada por el insomnio y por el sentimiento de culpabilidad por no proporcionarle a la niña suficiente amor, acudió al médico de familia, quien la remitió al especialista. La mujer estaba al borde de agotar todas sus fuerzas, no solo físicas, sino también psíquicas. Así entró en contacto con la Unidad Madre-Hijo de la Clínica Psiquiátrica de Heidelberg.

Después del parto no es rara una bajada del estado de ánimo. Al cabo de tres a cinco días, la mitad de las mujeres sufren agotamiento, irritabilidad y tristeza que pueden abocar en crisis de llanto. Se habla de la depresión posparto. En la mayoría de los casos, ese hundimiento del ánimo desaparece en pocas horas o días y no necesita tratamiento alguno.

Sin embargo, muchas madres jóvenes desarrollan una depresión posparto que, si no se trata adecuadamente, dura semanas, meses o incluso años. Los datos sobre su frecuencia varían entre el 6 y el 22 por ciento. Muchas de las afectadas comparten la sensación de fracasar como madres y no haber alcanzado la madurez suficiente para asumir esta responsabilidad. Son mujeres que no disfrutan con su hijo, se muestran pesimistas e irritables y

LAS AUTORAS

Katja Gaschler, bióloga, ha contado con la colaboración de *Corinna Reck*, directora de la Clínica Universitaria de Heidelberg, para la redacción del artículo.

* Nombres alterados por la redacción.

Las madres deprimidas suelen retirarse a un mundo donde los demás no pueden encontrarlas. Ese comportamiento afecta también a su hijo.

TODAS LAS FOTOGRAFÍAS DE ESTE ARTÍCULO: *GEHRN UND GEIST* / CHRISTINA HOF

En síntesis: Trastorno de larga duración

1 La depresión posparto constituye un trastorno depresivo grave y de larga duración; se presenta en el primer año tras el nacimiento del bebé.

2 Si no se trata a tiempo, la depresión posparto puede afectar la relación entre madre e hijo. El tratamiento debe acompañarse de psicoterapia.

3 Muchas afectadas tienen la sensación de que fracasan como madres, no disfrutan con su bebé y se muestran irritables, entre otros síntomas.

¿Hay una afectación psíquica después del parto?

El siguiente autotest ayuda a reconocer una depresión posparto. Marque la respuesta que mejor corresponda a su situación.

En los últimos siete días...

...puedo reír y ver la vida desde el lado positivo.
- 0 Como siempre
- 1 No del todo como antes
- 2 Menos que antes
- 3 No, en absoluto

...me puedo alegrar por algo.
- 0 Como siempre
- 1 Algo menos que habitualmente
- 2 Menos que antes
- 3 Apenas

...cuando algo sale mal me siento injustificadamente culpable.
- 3 Sí, la mayoría de las veces
- 2 Sí, en ocasiones
- 1 No, rara vez
- 0 No, nunca

...tengo miedo y me preocupo por motivos nimios.
- 0 No, en absoluto
- 1 Rara vez
- 2 Sí, en ocasiones
- 3 Sí, con frecuencia

...me asusto con facilidad o reacciono con pánico por motivos injustificados.
- 3 Sí, con frecuencia
- 2 Sí, en ocasiones
- 1 No, rara vez
- 0 No, en absoluto

...me siento impotente ante diversas circunstancias.
- 3 Sí, la mayor parte del tiempo no estoy en condiciones de hacer frente a nada
- 2 Sí, en ocasiones me siento impotente
- 1 No, la mayoría de las veces las afronto bien
- 0 No, las supero

...soy tan desgraciada que no puedo dormir.
- 3 Sí, la mayor parte del tiempo
- 2 Sí, en ocasiones
- 1 No, rara vez
- 0 No, en absoluto

...me siento triste y tengo malestar.
- 3 Sí, la mayor parte del tiempo
- 2 Sí, en ocasiones
- 1 Rara vez
- 0 No, en absoluto

...soy tan desgraciada que rompo a llorar.
- 3 Sí, todo el tiempo
- 2 Sí, en ocasiones
- 1 Solo ocasionalmente
- 0 No, nunca

...me asaltan ideas de autolesionarme.
- 3 Sí, con bastante frecuencia
- 2 En ocasiones
- 1 Apenas
- 0 Nunca

Ahora, sume los puntos que ha señalado.

Resultado por debajo de 8:
No presenta problemas.
Entre 8 y 12:
Se recomienda que realice una detenida autoobservación. Para ello, vuelva a rellenar el cuestionario al cabo de una semana. Si se siente insegura, pida consejo al psicoterapeuta o al médico.
Por encima de 12:
Recomendamos que consulte a un psicoterapeuta o a un médico.

Este cuestionario está basado en la escala de depresión posnatal de Edimburgo desarrollado a mediados de los años ochenta del siglo pasado por John Cox y sus colaboradores, de la Universidad de Keele.

padecen trastornos del sueño y de la concentración. En otras, el cuadro está dominado por el temor. Se hallan tan obsesionadas con el recién nacido, que ya no pueden pensar en ninguna otra cosa. Pasan insomnes las noches, pendientes de la respiración del niño temiendo que de repente pueda morirse.

De manera característica aparecen dolores de cabeza, sensación de angustia en el pecho y trastornos cardíacos y respiratorios. Solo en raras ocasiones (de una a tres por mil mujeres) se llega a la demencia y alucinaciones, con peligro real para la vida de la madre y la del niño.

Reck, experta en el síndrome, dirige la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Heidelberg. Trabaja con madres y sus bebés. En su opinión, no basta con tratar la enfermedad, sino que debe intentarse cambiar el patrón anómalo de conducta mutua madre-niño que se presenta durante las depresiones. Un planteamiento que apoya un trabajo acometido por investigadores de la Universidad Concordia de Québec, en el curso del cual analizaron con minuciosidad la relación entre madre e hijo en 60 mujeres afectadas. Pese al tratamiento antidepresivo que se les había administrado durante varios meses, las participantes no adoptaron frente a sus propios hijos una actitud tan positiva como la de las madres sanas.

Desamparo aprendido en los pañales

Si, debido a una depresión, la madre no está en condiciones de proporcionar a su hijo el cariño requerido, se aprecia, a los tres meses, una conducta reactiva típica en el bebé. Rara vez le dirige la mirada y apenas mani-

Para analizar la interacción entre madre e hijo se graban tres situaciones. Tras una fase de juego de dos minutos de duración (1), la madre se queda sentada otros dos minutos sin hacer ninguna expresión mímica (2). En la tercera fase (3), se observa la reacción del niño ante la propuesta de juego por parte de una persona extraña. (Las situaciones se han escenificado. Abajo, la psicóloga Corinna Reck).

fiesta alegría con su presencia. Se supone que el niño se ha percatado ya de que no puede lograr la atención de su persona de referencia. Sus sonrisas, balbuceos o gritos desencadenan escasa respuesta. La madre no capta las señales que le envía el niño y, en consecuencia, tampoco puede responder a ellas. Thomas Fuchs, de la Clínica Psiquiátrica de Heidelberg, deduce de ello que en el tratamiento habrá que reactivar el repertorio de conductas intuitivas de la madre enterradas por la depresión.

En la clínica se aconseja que la madre, después de la fase de juego, permanezca dos minutos más frente a su hijo mirándolo sin hacer ningún gesto. Si la relación madre e hijo se halla intacta, se observa algo desconcertante: el lactante esperaba que la madre intentara estimularle e incitarle. Sin embargo, ahora, al comprobar que se queda quieta es él quien quiere llamar su atención mediante el pataleo, la sonrisa y los gorjeos. Si esta situación se prolonga demasiado, el niño «protesta».

Por el contrario, los hijos de madres depresivas suelen haber perdido esta iniciativa, se quedan tumbados en la sillita. Si los niños no demuestran una experiencia positiva con otras personas de referencia tampoco reaccionarán a la incitación de una persona extraña.

En la lactancia, los niños reflejan ya la situación depresiva de la madre, sostiene Reck. Un comportamiento de «desamparo aprendido» observado en experimentos sobre animales por Martin E. P. Seligman, de la Universidad de Pensilvania, en 1967.

La depresión materna tiene consecuencias a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo del niño. Se mencionan trastornos de conducta, déficits emocionales y retrasos en el desarrollo del habla. Tales consecuencias dependen, al parecer, de la duración de la depresión materna y otros factores. Sophie Kurstjens y Dieter Wolke realizaron un estudio a largo plazo con más de 1300 niños de hasta siete años de edad en la Universidad Ludwig Maximilian de Múnich. En 2001 llegaron a la conclusión de que los hijos de madres con depresión posparto se desarrollan exactamente igual que los del grupo de control, por lo menos cuando las madres afectas han recibido un tratamiento para la depresión y no presentan ningún factor de riesgo añadido. Por el contrario, los hijos de madres con depresión crónica y socialmente mal integradas sí presentan trastornos o deficiencias.

Pero seguimos sin saber las causas exactas de la enfermedad. Se discute si nos hallamos ante una patología genuina y acotada. A menudo se relaciona la depresión posparto con los grandes cambios hormonales que se producen luego del alumbramiento. Justo antes del par-

Las madres adecuan su mímica a las necesidades del niño. Es típica la elevación de las cejas, el «saludo con los ojos».

to, los niveles de estrógenos y de progesterona son unas 50 veces más altos que antes del embarazo. En el curso de pocos días estos niveles bajan bruscamente hasta los valores normales. Al propio tiempo, empieza a segregarse en abundancia prolactina, la hormona estimulante de la producción de leche. En todo caso, tales oscilaciones hormonales no son mayores en las madres deprimidas que en las sanas, por lo que no podemos considerarlas factor desencadenante de la depresión.

En todo el mundo hay madres tristes

Se ha demostrado que carece de fundamento la tesis que restringe el problema a la mujer occidental. En un estudio comparado con un centenar de mujeres realizado el año 2000 en nueve países se vio que más del 50 por ciento de las participantes de Guyana y Taiwán presentaban síntomas inequívocos de depresión posparto, en Suecia y Australia eran alrededor del 14 por ciento, en los Estados Unidos los valores fueron intermedios, del 37 por ciento. El equipo de Reck ha abordado un estudio con una muestra de 1024 mujeres alemanas. De acuerdo con sus resultados, en los tres primeros meses después del parto, alrededor del seis por ciento de las mujeres sufren una depresión y más de una décima parte padecen trastornos de ansiedad.

Son cifras importantes, pero el peligro de una depresión en los primeros doce meses después del parto no parece ser mayor que en otras etapas de la vida. Hay algunas circunstancias acompañantes típicas de la maternidad que parecen favorecer la instauración de depresiones: un parto complicado, los dolores posparto, las dificultades con la lactancia materna y los problemas matrimoniales. Además, pueden desempeñar una importante función vivencias traumáticas en la propia infancia. Durante el embarazo pueden reactivarse vivencias negativas del pasado.

No se puede identificar una causa determinante y absoluta del trastorno. Lo mismo que en otros tipos de depresión, confluyen factores biológicos, psíquicos y sociales. Existe un aumento incontrovertible de riesgo en mujeres que han padecido depresiones o trastornos de ansiedad en épocas anteriores. Con frecuencia, los problemas comienzan a aparecer en el embarazo; compete a los ginecólogos descubrir las señales de alarma en esa fase.

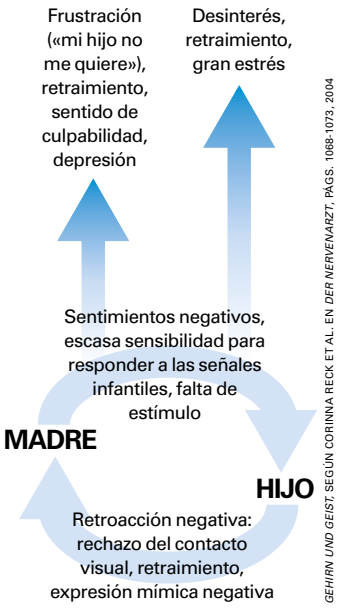
Los tratamientos usuales para las depresiones y los trastornos de ansiedad no suelen bastar para superar el problema. Veamos qué aconteció con Tabea M., de 28 años de edad. En el período gestante sufrió terribles temores de que el niño pudiera estar enfermo o se pudiera morir; de ser una mala madre y de que su esposo la abandonara por otra mujer. A partir de ese trastorno no curado desarrolló una depresión. Ante el riesgo de que se suicidara, fue internada después del parto; pasó varias semanas en un establecimiento psiquiátrico. Mejoró pero no superó del todo su decaído estado de ánimo. Le abatía un complejo de culpa porque, debido al tratamiento, tuvo que dejar «solo» a su hijo al poco del alumbramiento.

La psicóloga invitó a Tabea M. y a su hijo Fabian, de cuatro meses, a colocarse delante de la cámara. Tras la filmación, la experta y la paciente examinaron las imágenes para desentrañar el desarrollo de las relaciones entre madre e hijo y abordar su mejora. Tabea hablaba en voz alta a su hijo; lo estimuló aquí y allí; buscaba provocarle una respuesta. Para ello levanta las cejas y sonríe a su hijo. El niño toma contacto visual, su cara se ilumina con una sonrisa. La madre se siente fortalecida. Sin embargo, al cabo de un tiempo, el bebé gira la cabeza. Tabea M. se irrita: «¿Qué te pasa? ¿Me pones mala cara? ¿La mamá te ha abandonado durante demasiado tiempo?»

Reck declara que tales interpretaciones son las típicas de las madres que se encuentran en la situación de Tabea. Es normal que el lactante de vez en cuando no quiera saber nada de ella. De esta manera regula así su grado de reacción. Sin embargo, las pacientes lo atribuyen a una afrenta personal y se culpan a sí mismas. Se crea entonces un círculo vicioso: la conducta de rechazo del niño impresiona a la madre y la hace insegura y triste, lo cual, a su vez, repercute negativamente sobre el niño.

Terapia por vídeo

La comunicación entre Tabea y su hijo transcurre con cierta fluidez. La psicóloga resalta aspectos positivos: la amplia abertura de los ojos maternos que despierta la atención del niño, la mímica exagerada y el lenguaje melódico y acentuado. Anima a Tabea a pasar más tiempo con



La terapeuta y la madre analizan las secuencias filmadas para encontrar elementos positivos en la interacción. En muchas pacientes se crea una influencia negativa mutua entre madre y niño. El objetivo de la psicoterapia es romper ese círculo vicioso (*derecha*).

el niño y a captar las iniciativas del pequeño, a las que debe responder.

George Downing, del Hospital de la Salpêtrière de París, compara la comunicación entre madre e hijo con un «baile» en el que la persona de referencia puede variar el ritmo, pero el niño es quien marca el compás. A Downing le debemos el desarrollo de la terapia mediante interpretación de las imágenes de vídeo para mejorar la interacción entre madre e hijo. La técnica busca ejercitar la percepción materna de las señales infantiles, sin dejar de adquirir experiencia personal para una actuación positiva. En las personas deprimidas esa «autoeficacia» suele hallarse exhausta, acabada. Por su lado, Reck ve en el tratamiento psicoterapéutico de la madre y el hijo la clave para la curación.

Al principio de la terapia, muchas mujeres se sienten tan mal, que necesitan medicación. Mas acontece que las madres temen que los medicamentos puedan perjudicar a los niños a quienes amamantan y por ello verse obligadas a suspender la lactancia materna. Hoy se dispone de preparados con los que los médicos no recomiendan dejar de dar el pecho.

La mayoría de los psicólogos creen que la madre y el niño deben estar juntos durante la terapia. Algunos hospitales disponen de unidades especiales para madre e hijo. (Aunque falta mucho por avanzar en ese terreno, señala Reck.) Además de los módulos de terapia conductual, el personal ayuda a la madre en su relación con el niño; por ejemplo, a darle el alimento, a cambiarle los pañales o a bañarlo. En Heidelberg se cuenta incluso con dispositivos de masaje para los niños, de juegos para los más mayoresm de arteterapia y musicoterapia.

A ser posible debieran integrarse también otros miembros de la familia, sobre todo el padre. No se trata solo de ahondar en la comprensión del matrimonio. El padre no deprimido puede paliar la indisposición de la madre frente al niño estableciendo una íntima relación con él. Sin olvidar que muchos varones necesitan asistencia psicológica para abordar los problemas de su compañera.

En Heidelberg, una vez concluido el tratamiento de la depresión, se continúa con un seguimiento cercano. La coordinadora de la asistencia visita regularmente a las madres. Las pacientes reconocen la eficacia de la experiencia. Ha servido para apuntalar su propia identidad. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 31

PARA SABER MÁS

Mutterglück und Tränen. P. Nispel. Herder, Freiburg, 2001.

Rund um die Geburt eines Kindes. Depressionen, Ängste und andere psychische Probleme. A. Rohde. Kohlhammer, Stuttgart, 2004.

Ich würde dich so gerne lieben. Über die grobe Traurigkeit nach der Geburt. B. Shield y K. Volker. Schröder, Múnich, 2006.

*Postpartale psychische Erkrankunge*n. U. Dohmen. VDM Verlag Dr. Müller, Saarbrücken, 2007.

FARMACOLOGÍA En los últimos años se han registrado notables avances en el tratamiento farmacológico de la depresión. Se obtienen ya altas tasas de respuesta con mínimos efectos secundarios. Sin embargo, la depresión refractaria o resistente continúa siendo un reto para los investigadores y los clínicos

La depresión refractaria

JERÓNIMO SAIZ RUIZ Y DOLORES SAIZ GONZÁLEZ

La depresión es una de las enfermedades más «tratables» en la medicina actual. Pese a ello, un alto porcentaje de los pacientes no alcanza la remisión. Abundan quienes solo responden de forma parcial y los que no mejoran ante distintos enfoques de tratamiento.

Los múltiples progresos operados en farmacología desde los años sesenta del siglo pasado no han comportado una mejora en la eficacia de los antidepresivos, pero sí han mejorado el perfil de efectos secundarios y la tolerabilidad. Además, en la práctica clínica, las estrategias más utilizadas para la depresión resistente son las menos validadas por los avances científicos, y viceversa. La terapia electroconvulsiva (TEC) y la potenciación con hormona tiroidea, de amplia base bibliográfica, apenas son empleadas de forma rutinaria en la depresión resistente.

La esperanza se ha cifrado ahora en la farmacogenómica. El actual sistema de tratamiento según ensayo-error, en el que la administración de una estrategia terapéutica se somete a prueba sin saber de antemano el resultado ni la tolerancia en el paciente en cuestión, dejaría paso a la aplicación de fármacos indicados «a medida» de los individuos, vale decir, según sus rasgos genéticos y fisiológicos.

La depresión constituye una de las primeras causas de pérdida de calidad de vida y años trabajados. Las previsiones para 2020 en cuanto a causas de discapacidad universal sitúan a la depresión unipolar solo por detrás de la cardiopatía isquémica. Estas cifras reflejan la importancia de la depresión como un problema de salud que afecta también a la calidad de vida de un individuo y la productividad de un país; en España, es un motivo frecuente de baja laboral.

Definición complicada

Aunque la falta de respuesta al tratamiento antidepresivo alcanza en torno al 33 por ciento de los casos, resulta difícil proponer una definición de depresión refractaria que se acepte sin reserva. Se habla así de depresión resistente (la expresión más común), depresión refractaria (cuando no responde a distintas estrategias terapéuticas) y depresión «difícil de tratar» o no respondedora (que implica otros factores que pueden influir en la falta de respuesta). La definición habría de incluir las respuestas parciales o nulas, las recaídas y las recurrencias.

En la depresión resistente existe una respuesta insuficiente, a pesar de la utilización de una estrategia farmacológica adecuada; en una escala de depresión, la reducción de la respuesta se cifraría en la mitad. Para definir depresión resistente se disputa si se requieren varios intentos farmacológicos fracasados o si basta uno solo. Por este motivo, otros optan por hablar de grados de resistencia. (Por supuesto, la tendencia en la clínica es lograr la remisión completa de los síntomas.)

Importa descartar otras causas frecuentes de falta de respuesta al tratamiento: uso de dosis inadecuadas del fármaco, duración insuficiente de su administración,

Las personas que sufren depresión refractaria no responden totalmente al tratamiento con antidepresivos.

ISTOCK / ALAIN DE MAXIMY

En síntesis: Trastorno resistente

1 En la depresión refractaria o resistente, la respuesta a los antidepresivos resulta escasa, aunque la estrategia farmacológica sea la adecuada.

2 La mayoría de los pacientes presentan respuesta, pero no remisión, es decir, continúan manifestando síntomas pese a experimentar cierta mejoría.

3 La terapia combinada con antidepresivos es la que más se utiliza en estos casos. Los avances en farmacogenómica podrían aportar tratamientos más eficaces.

Causas de discapacidad en el mundo en el año 2000 y previsión para 2020

La depresión constituye una de las primeras causas de reducción en la calidad de vida y de baja laboral. Para el año 2020 se estima que ocupará el segundo lugar de discapacidad, por detrás de la cardiopatía isquémica.

Año 2000		
	Enfermedad/lesión	**Años de vida con discapacidad**
1	Infecciones del tracto respiratorio inferior	6,7
2	VIH/Sida	6,2
3	Patología perinatal	6,2
4	Diarrea	5,0
5	Depresión mayor unipolar	4,1
6	Cardiopatía isquémica	4,1
7	Enfermedad cerebrovascular	3,5
8	Malaria	3,1
9	Accidentes de tráfico	2,8
10	EPOC	2,7

Año 2020		
	Enfermedad/lesión	**Años de vida con discapacidad**
1	Cardiopatía isquémica	5,9
2	Depresión mayor unipolar	5,7
3	Accidentes de tráfico	5,1
4	Enfermedad cerebrovascular	4,4
5	EPOC	4,2
6	Infecciones del tracto respiratorio inferior	3,1
7	Tuberculosis	3,0
8	Heridos de guerra	2,9
9	Diarrea	2,7
10	VIH/Sida	2,6

Fuente: C. J. Murray, *Lancet*, 1997

tratamiento inapropiado para el subtipo de depresión, errores de diagnóstico y factores psicosociales.

En el tratamiento farmacológico antidepresivo se considera ausencia de respuesta la que no supera el 25 por ciento de la mejoría. La respuesta parcial se sitúa entre el 25 y el 50 por ciento y una respuesta de mejoría en el 50 por ciento, mientras que la remisión de la enfermedad significaría el cien por cien de respuesta clínica. Según los datos disponibles, la mayoría de los pacientes presentan respuesta (50 por ciento), pero no remisión.

Después de una respuesta parcial, es frecuente una remisión también parcial (*véase recuadro* «Respuesta a los antidepresivos»). En ese estadio, a pesar de existir una mejoría, el paciente sigue presentando depresión clínica, así como afectación en el funcionamiento social y la calidad de vida. Esa situación aumenta el riesgo de recaída y puede pasar más o menos inadvertida cuando se mantiene de forma subaguda. Con la remisión parcial es necesario volver a descartar, como en fases iniciales, la dosificación o duración inadecuada del tratamiento, el incumplimiento, los problemas diagnósticos (comorbilidad con abuso de sustancias) y trastornos de personalidad u otras enfermedades somáticas, así como circunstancias y acontecimientos vitales adversos, asociados y cronificados.

Terapias disponibles

En el tratamiento de la depresión resistente convergen tres enfoques: la aproximación farmacológica, la **psicoterapia** y terapias biológicas, en particular la terapia electroconvulsiva (TEC).

El arsenal terapéutico para la depresión cuenta con dos generaciones fundamentales de antidepresivos (*véase recuadro* «Antidepresivos de primera y segunda generación»). Los clásicos o de primera generación englobarían los tricíclicos y tetracíclicos, que bloquean la acción de la noradrenalina (nortriptilina, maprotilina) o de la noradrenalina y la serotonina (amitriptilina, imipramina, clomipramina), y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), como la tranilcipromina.

Los antidepresivos de segunda generación agrupan distintas familias de fármacos con diversos mecanismos de acción. El grupo más empleado son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la paroxetina o la sertralina, que constituyen la primera línea de tratamiento de la depresión y gozan de un excelente perfil

LOS AUTORES

Jerónimo Saiz Ruiz es catedrático de psiquiatría de la Universidad de Alcalá de Henares y jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Preside la Sociedad Española de Psiquiatría. *Dolores Saiz González* es médico psiquiatra adjunto en el servicio de psiquiatría del Hospital Clínico de San Carlos de la Universidad Complutense de Madrid. Ambos pertenecen al Centro de Investigación Biomédica en Red en el área de Salud Mental (Cibersam).

de tolerancia. Otros grupos selectivos son los inhibidores de la captación de noradrenalina (ISRN), como la reboxetina. Existen fármacos de perfil dual, muy eficaces en el tratamiento de la depresión, así los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (ISRNS), con la venlafaxina y duloxetina como fármacos más representativos; y los inhibidores selectivos de noradrenalina y dopamina, cuyo ejemplo es el bupropión. Otros son los inhibidores reversibles de la MAO (moclobemida) y otros (mirtazapina).

Aunque la eficacia de los fármacos clásicos no ha sido superada, las nuevas moléculas aportan un mejor perfil de tolerancia y menos efectos secundarios. Como en todos los medicamentos, aun habiéndose demostrado un alto porcentaje de respuesta eficaz al fármaco (entre un 45 y un 80 por ciento), no debe olvidarse el efecto placebo (entre un 20 y 48 por ciento).

Estrategias en depresión resistente

Existen distintas aproximaciones para el tratamiento de la depresión resistente. Las estrategias farmacológicas clásicas consisten en optimización, sustitución, combinación y adición o potenciación.

La **optimización** entraña un aumento de dosis y tiempo de tratamiento por encima de lo habitual, idóneo para pacientes con respuesta incompleta.

En la **sustitución** se cambia el antidepresivo por otro de distinto grupo farmacológico, aunque también se efectúa la sustitución de un ISRS por otro o de un tricíclico más serotoninérgico por uno noradrenérgico. Por lo común, se trata de estrategias en las que sustituye el ISRS por uno dual, como venlafaxina o tricíclicos, aunque se puede también cambiar un tricíclico por un ISRS. En depresión atípica es sobre todo útil el uso de IMAO, a los que también se puede recurrir en caso de resistencia.

En la **combinación** se asocian dos antidepresivos, normalmente con distinto mecanismo de acción y finalidad diferente. A veces buscan tratar síntomas resistentes o efectos colaterales, como el insomnio, y en otras ocasiones, combinar los efectos farmacológicos de uno y otro fármaco (por ejemplo, acción noradrenérgica de uno y serotoninérgica de otro).

Es necesario prestar atención a la suma de los efectos secundarios y posibles interacciones entre antidepresivos. La combinación de ISRS y tricíclicos, por ejemplo, debe analizarse de manera exhaustiva. Por los riesgos que entraña debe desaconsejarse la asociación de IMAO y tricíclico.

En la estrategia de adición o **potenciación** se añade otro fármaco al antidepresivo ya empleado para reforzar su efecto. El litio y la hormona tiroidea han sido los más avalados por la investigación.

En cuanto a las prácticas generales en depresión refractaria, la terapia combinada con antidepresivos es la estrategia habitual. Su objetivo es tratar ciertos síntomas residuales en respuestas parciales o potenciar el efecto antidepresivo mediante combinaciones de mecanismos de acción. Las más empleadas son ISRS y mirtazapina, ISRS y tricíclicos, ISRS e ISRN o venlafaxina y mirtazapina, así como combinaciones con bupropión.

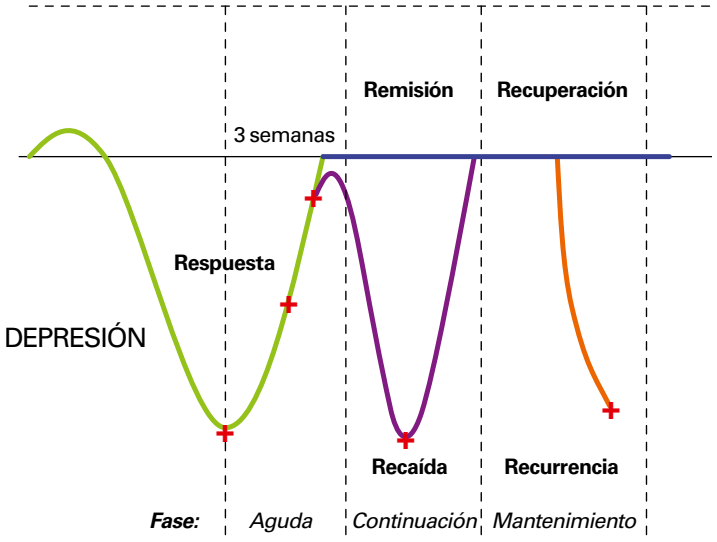
Respecto a las terapias biológicas, la **estimulación cerebral** con TEC es una estrategia ampliamente confirmada por la investigación y la experiencia clínica tanto en su eficacia como en su seguridad, aunque durante años ha gozado de «mala prensa» entre la población. Y se han comenzado a estudiar nuevos métodos biológicos, como las técnicas de estimulación (magnética, del nervio vago o la estimulación cerebral profunda).

Tratamiento combinado

En lo que podríamos denominar un primer y más importante nivel de indicios en el tratamiento de la depresión resistente se incluirían la potenciación con litio, la potenciación con hormona tiroidea, el tratamiento con

Respuesta a los antidepresivos

Tras la fase aguda del tratamiento de la depresión, puede darse una remisión si se observa una ausencia de ánimo bajo y desinterés, y menos de tres de los demás síntomas descritos en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM) durante tres semanas, o recaída, si esta mejoría no se mantiene en el período de continuación. La fase de mantenimiento puede englobar la recuperación si la remisión perdura durante cuatro meses, o recurrencia si vuelven a cumplirse los criterios del DSM para la depresión tras una recuperación.



Antidepresivos de primera y segunda generación

Existen dos generaciones fundamentales de antidepresivos. Los clásicos (primera generación) engloban los tricíclicos y tetracíclicos, que bloquean la acción de la noradrenalina o de esta más la serotonina, y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Los de segunda generación agrupan distintas familias de fármacos, como se indica en el cuadro.

	Grupo funcional	Mecanismo de acción	Ejemplos
PRIMERA GENERACIÓN	Antidepresivos tricíclicos (ADT)	Aminas secundarias: bloqueantes de la captación de noradrenalina Aminas terciarias: bloqueantes de la captación de noradrenalina y serotonina	Nortriptilina Imipramina Amitriptilina Clomipramina
	Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	Inhibidores irreversibles de la MAO	Tranilcipromina
	Antidepresivos tetracíclicos	Bloqueo de la recaptación de noradrenalina	Maprotilina
SEGUNDA GENERACIÓN	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Inhibición de la recaptación serotoninérgica	Fluvoxamina Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Escitalopram
	Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina	Inhibición de la recaptación noradrenérgica	Reboxetina
	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRNS)	Inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina	Venlafaxina Duloxetina
	Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina	Inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina	Bupropion
	Inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa	Inhibición reversible de la MAO	Moclobemida
	OTROS	Bloqueo del auto y heterorreceptor alfa 2	Mirtazapina

TEC, el cambio de antidepresivo y la combinación de antidepresivos.

Existen estudios aleatorizados con resultados favorables para el tratamiento con litio en la depresión resistente a antidepresivos tricíclicos; en trabajos no aleatorizados se ha observado también resistencia a los ISRS. En pacientes resistentes a tricíclicos, estudios aleatorizados y metaanálisis apoyan el empleo de la terapia de potenciación con hormona tiroidea. Y hay estudios abiertos para depresión resistente a ISRS. Por lo que concierne al tratamiento con TEC, se ha comprobado su eficacia frente al placebo, aunque no hay investigaciones específicas para resistencia a los ISRS. Disponemos, asimismo, de pruebas de eficacia en el cambio a venlafaxina para depresión resistente a los ISRS. Por fin, las combinaciones de antidepresivos que gozan de mayor nivel de prueba son la de los ISRS y mirtazapina con estudios aleatorizados positivos, y la venlafaxina con mirtazapina.

En un segundo nivel de indicios en depresión resistente agruparíamos el cambio a un antidepresivo de la misma clase, el cambio de antidepresivo, la potenciación de la terapia antidepresiva inicial con buspirona, la potenciación con antipsicóticos atípicos y el modafinilo.

Estrategias de potenciación

La utilización de la hormona tiroidea, fundamentalmente T3 (que no está disponible en el mercado farmacéutico español), ha sido escasa en clínica para el tratamiento de la depresión resistente. En cierto metaanálisis, Ronnie Aronson, de la Universidad de Toronto, afirmaba que la adición de hormona tiroidea al tratamiento con tricíclicos mejoraba la potencia antidepresiva en el doble de eficacia, respecto al antidepresivo solo. Esa estrategia de potenciación aumenta, además de la eficacia, la rapidez de la acción antidepresiva.

Aunque en pacientes tratados con ISRS un doble ciego en depresión unipolar no encontró mejoría ni en eficacia ni en rapidez, al añadir T3 al tratamiento antidepresivo, sí se lograron en una muestra de pacientes con más del 40 por ciento de cronicidad. Con todo, la mayoría de los estudios confirman con datos de primer nivel la utilidad de la hormona tiroidea para el tratamiento de la depresión resistente.

El litio constituye un recurso clásico, con resultados extraordinarios en el trastorno bipolar. Se nos ofrece como una estrategia óptima para la depresión resistente. Con este fármaco se consigue entre un 40 y un 60 por ciento de respuesta completa, cifra importante, si se

considera que la depresión remite parcialmente en un 45 y 50 por ciento de los casos tratados *de novo*. En estudios comparados con placebo, resulta un fármaco muy potente y podría ser de primera elección para el tratamiento de depresión refractaria.

En la clínica diaria se administran con frecuencia creciente antipsicóticos atípicos. Se caracterizan por ser fármacos relativamente tolerables y manejables, indicados en particular en la depresión con insomnio, ansiedad, agitación y pérdida de peso. En depresión resistente se han aconsejado olanzapina, risperidona y quetiapina, según los estudios disponibles.

Nuevas técnicas de estimulación

La terapia electroconvulsiva continúa siendo una técnica enormemente eficaz para el tratamiento de la depresión. En la actualidad, su uso limitado a casos resistentes ha moderado sus resultados desde una respuesta mayor al 90 por ciento antes de los antidepresivos a una aproximada del 60 por ciento tras su introducción.

Están surgiendo nuevas técnicas de estimulación, en fase experimental la mayoría de ellas (excepto la estimulación del nervio vago aprobada por la Agencia Federal de Fármacos y Alimentos de EE.UU.). En general, las nuevas terapias biológicas serían técnicas de estimulación cerebral inocuas y fácilmente aplicables.

Son numerosas las sustancias investigadas en los últimos años para incrementar el arsenal terapéutico de la depresión resistente. Se trabaja con nuevas moléculas o aplicaciones de fármacos o sustancias naturales con otras funciones conocidas. Se ensayan agonistas dopaminérgicos e inhibidores triples de la recaptación (que afectan a la serotonina, noradrenalina y dopamina).

Se ahonda en agentes endocrinológicos, cuyo papel en la depresión se ha corroborado con la hormona tiroidea, como agonistas CRH y bloqueantes de los receptores de los corticoides o inhibidores de la síntesis de cortisol. Asimismo, se propone el uso de melatonina en relación con la asociación de ciertos trastornos del humor y ritmos circadianos y estacionales. Así como agonistas del neuropéptido Y, vasopresina y sustancia P o antagonistas del glutamato.

La esperanza en la investigación en depresión y en psiquiatría reside en la farmacogenómica. El avance de esta ciencia, que combina genética y farmacología, permitiría predecir la respuesta individual a un medicamento y acometer una práctica clínica más rápida y eficaz, ahorrando sufrimiento, efectos secundarios y gasto excesivo. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 39

ISTOCK / ALAIN DE MAXIMY

Los últimos avances en el tratamiento antidepresivo han mejorado la tolerancia y el perfil de efectos secundarios, lo que ha supuesto una revolución en el procedimiento terapéutico de la depresión.

EN BREVE: TERAPÉUTICA EN LA DEPRESIÓN RESISTENTE

Optimización mediante el aumento de dosis y tiempo de tratamiento.
Sustitución por un antidepresivo dentro de la misma clase u otro con un mecanismo de acción distinto.
Potenciación de la terapia antidepresiva (con litio, T3, buspirona, antipsicótico atípico, modafinilo, etcétera).
Combinación de dos antidepresivos de distinta clase.
Psicoterapia (terapia cognitivo-conductual) combinada o no con el tratamiento farmacológico.
Estimulación cerebral con terapia electroconvulsiva y nuevas técnicas (magnética transcraneal, del nervio vago o estimulación cerebral profunda).

PARA SABER MÁS

New drugs, old problems. Revisiting pharmacological management of treatment-resistent depression. Philip J. Cowen en *Advances in Psychiatric Treatment*, vol.11, págs. 19-27, 2005.

Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: A comparison with lithium. J. P. Doree, J. Des Rosiers, V. Lew, A. Gendron, R. Elie y E. Step et al. en *Current Medical Research and Opinion*, vol. 23, n.º 2, págs. 333-341. 2007.

PSICOLOGÍA Desde hace decenios, médicos y psicólogos indagan los factores de riesgo de la conducta suicida. ¿Por qué ciertas personas solo ven una salida en la muerte?

Suicidio

BARBARA SCHNEIDER

Cada año se quitan la vida unas 900.000 personas en todo el mundo, cifra que sitúa el suicidio en una de las tres primeras causas de muerte entre los habitantes de entre 15 y 44 años, indican los datos de la Organización Mundial de la Salud. Entre los factores importantes que se relacionan con la conducta suicida se encuentran la vulnerabilidad genética y psiquiátrica, así como factores fisiológicos, familiares, sociales y culturales. Los efectos de contagio de los medios de comunicación también parecen relevantes, donde Internet desempeña hoy por hoy un importante papel, afirma Keith Hawton, del Centro para la Investigación del Suicidio de la Universidad de Oxford, junto con sus colaboradores en un estudio publicado en 2012 en la revista *The Lancet*.

Desde hace decenios, médicos y psicólogos desarrollan una búsqueda sistemática de los factores de riesgo para la conducta suicida, es decir, de las circunstancias vitales que ocasionan un aumento de la cifra estadística de suicidios. En última instancia, acabar con la propia vida obedece a una combinación muy personal de motivos. Sin embargo, el conocimiento de los factores de riesgo puede aportar pistas valiosas para saber hasta qué punto una persona es capaz de suicidarse.

LA AUTORA

Barbara Schneider es psiquiatra, psicoterapeuta y docente de la Universidad Goethe en Fráncfort del Meno.

Para interpretar el fenómeno desde un punto de vista matemático o científico se precisan estudios extensos, los cuales deben basarse en la observación de una muestra amplia, aleatoria y representativa de la población. A partir de allí deben tomarse periódicamente datos sobre las relaciones vitales y la salud de los sujetos a lo largo de años o decenios. Si alguno de los participantes ha intentado quitarse la vida durante el período de estudio, se compara su situación con la del resto de los miembros de la muestra aleatoria: ¿padecía alguna enfermedad grave?, ¿tenía grandes deudas?, ¿sufrió una ruptura matrimonial en fecha reciente?

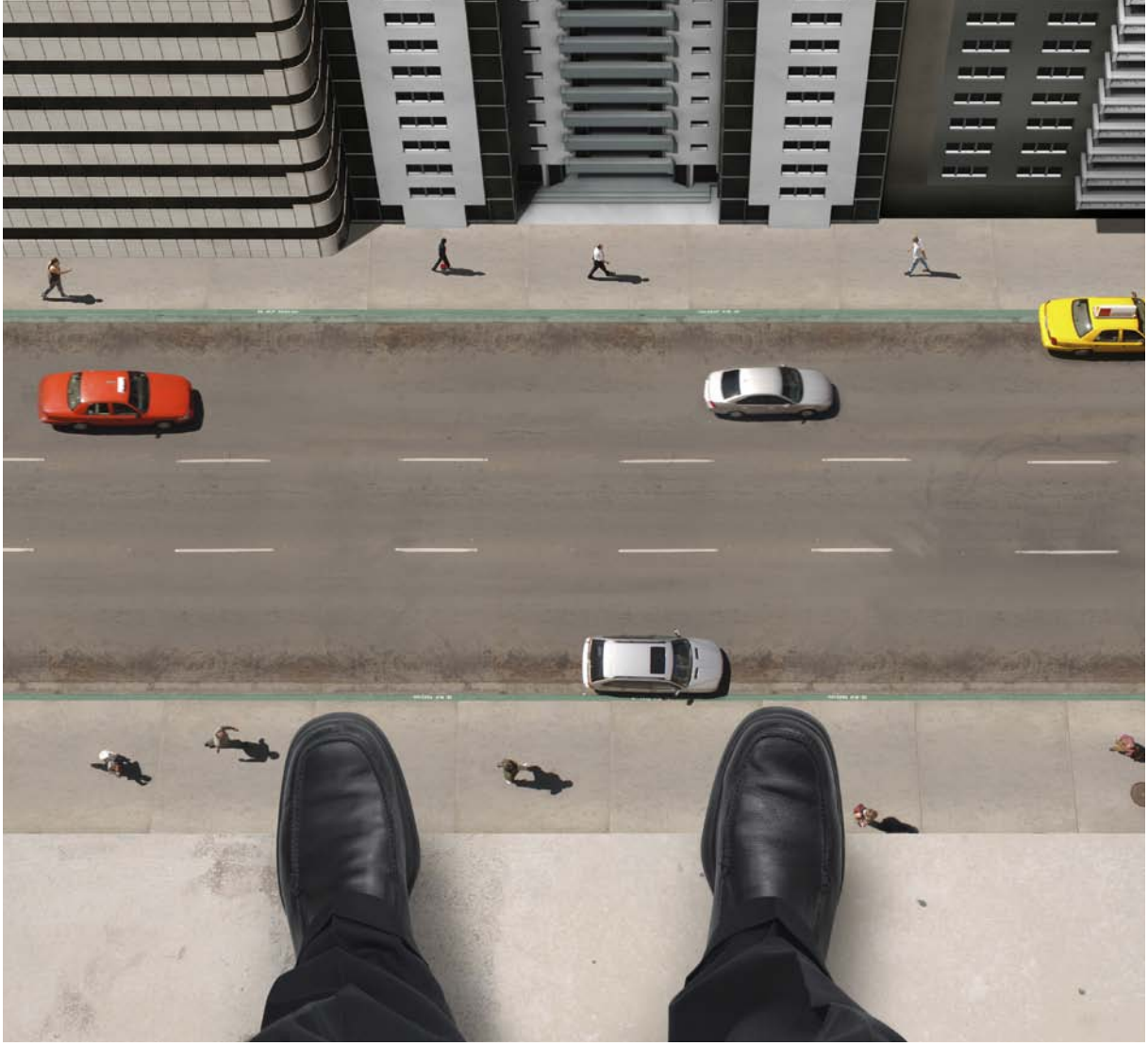
Otro camino de investigación radica en seguir el rastro de los motivos que llevaron a la víctima a quitarse la vida. Se trata de la autopsia psíquica. En este caso, los investigadores recogen toda la información disponible sobre el individuo a partir de entrevistas con personas allegadas a él y a partir de su historial clínico.

En síntesis: Señales invisibles

1 Muchos casos de suicidio podrían evitarse si allegados y médicos fueran capaces de detectar a tiempo las señales de aviso.

2 Uno de los principales factores de riesgo son los trastornos psiquiátricos, sobre todo la depresión, pero existen circunstancias vitales que aumentan el riesgo.

3 Las enfermedades somáticas graves y las experiencias críticas pueden elevar la incidencia de muerte voluntaria.



ISTOCKPHOTO / JAMES STEIDL

La desesperación invade el ánimo y los pensamientos de las personas que deciden quitarse la vida.

A finales de la década de los noventa del siglo XX, Clare Harris y Brian Barraclough, de la Universidad de Southampton, revisaron en dos artículos más de 200 estudios publicados años antes. Concluyeron que la probabilidad de suicidio aumentaba en caso de trastorno psíquico, sobre todo si se trataba de depresión, alcoholismo o esquizofrenia. Numerosas investigaciones posteriores han confirmado ese hallazgo. Parece que el incremento del riesgo de suicidio en estos casos constituye una de las causas por las que la población con patologías psiquiátricas presenta una disminución en cuanto a la esperanza de vida.

Tristeza fatal

El riesgo de suicidio aumenta en los pacientes con un trastorno del estado de ánimo, entre los que más destaca es la depresión. En concreto, se calcula que los individuos con oscilaciones afectivas o con un ánimo deprimido persistente presentan casi 20 veces más probabilidades de quitarse la vida en comparación con la población general. Según algunas estimaciones, hasta un 90 por ciento de los fallecidos por suicidio padecían una depresión. En este contexto, se da una mayor incidencia de suicidios entre las mujeres con un trastorno del estado de ánimo; también entre las personas hospitalizadas en alguna ocasión por motivo de una enfermedad psiquiátrica.

El abuso o la dependencia del alcohol aparece asimismo como un factor a tener en cuenta. En los varones alcohólicos, el riesgo de suicidio es seis veces mayor que en el resto de la población, cifra que en el caso de las mujeres con alcoholismo se sitúa incluso en un 17. La probabilidad de suicidarse en personas con ese trastorno

EN EL MUNDO

El 84 por ciento de las muertes por suicido acontece en países con ingresos bajos o medios. China y la India registran el 49 por ciento de los casos en todo el mundo, segunda causa de mortalidad entre los adultos jóvenes de 15 a 29 años, estima la Organización Mundial de la Salud.

FOTOLIA / GINA SANDERS

Las pérdidas económicas o las deudas importantes pueden aumentar el riesgo de suicidio.

aumenta si ha consumido alcohol en exceso en el momento de decidir quitarse la vida, si se ha quedado sin trabajo, vive sola o tiene problemas con la pareja. Con todo, el peligro de suicidio en el trastorno de alcoholismo no presenta altibajos a lo largo de la enfermedad, a diferencia de otras psicopatologías, como la esquizofrenia. En este caso, el riesgo aumenta sobre todo durante los primeros años y entre los pacientes jóvenes. Al parecer, justo después del diagnóstico, se despliega un enorme sentimiento de desesperación: por desconocimiento de la enfermedad, el afectado piensa que sufre una locura incurable y no desea seguir viviendo.

La combinación de varios trastornos psíquicos resulta en especial desfavorable, como constatamos en la Universidad Goethe en Fráncfort del Meno en 2006. Cuando concurren dos enfermedades psiquiátricas como mínimo, el riesgo de suicidio se cuadruplica con respecto a la presencia de una sola patología. Con todo, las personas más vulnerables son aquellas que, aparte de la depresión, sufren un trastorno adictivo.

¿A QUIÉN ACUDIR EN CASO DE CRISIS?

En caso de urgencia:
Servicios de urgencia (Tel.: 112)
Policía (Tel.: 091)

Hospitales y consultas de psiquiatría
Atención psiquiátrica telefónica
Centros de asesoramiento psicosocial
Médicos, psicoterapeutas, psicólogos
Servicios de psiquiatría social

Numerosas de las personas que se han suicidado habían padecido experiencias traumáticas en el transcurso de su vida: malos tratos, abuso sexual, apatía emocional, o de otro tipo. Los soldados estadounidenses que regresaron de las misiones en Irak y en Afganistán mostraban un riesgo mayor de suicidio, sobre todo en los primeros cinco años tras su vuelta a casa, en comparación con la población general. Es posible que la facilidad de acceso a las armas de fuego contribuyera a ello.

A pesar de que los trastornos mentales ocupan un lugar importante en cuanto a los motivos de suicidio, existen otras circunstancias relevantes. Entre ellas, las enfermedades somáticas graves, según publicamos en 2011. Las enfermedades renales, los tumores malignos, la esclerosis múltiple o la infección por VIH son algunas de las patologías en las que el riesgo de suicidio se muestra más elevado desde el punto de vista estadístico. El primer año tras el diagnóstico de un cáncer parece especialmente crítico.

Para evaluar el riesgo de suicidio que presenta una persona resulta revelador conocer si forma parte de una red social. En los varones, la incidencia entre los casados es menor. En las mujeres resulta menos frecuente si tienen hijos; conforme aumenta el número de estos, disminuye la probabilidad de suicidio, también si los niños son muy pequeños. En cambio, las experiencias personales preceden con frecuencia al suicidio. Los acontecimientos vitales críticos determinan profundos cambios, algunos de ellos tan perturbadores que la persona afectada difícilmente logra superarlos. Entre este tipo de experiencias se cuentan el despido repentino del puesto de trabajo, la muerte de un familiar o de un ser querido o la ruptura de una larga relación de pareja; pero también las pérdidas económicas importantes. El riesgo

Señales de alerta

Los signos agudos de alerta de un posible suicidio son:

- **Constricción progresiva del pensamiento (vivencia de una situación sin salida).**
- **Rechazo de las relaciones sociales o ausencia de otras personas que sirvan de referencia social.**
- **Desprecio de los intereses y actividades habituales.**
- **Anuncio (directo o indirecto) del suicidio.**
- **Preparaciones para la conducta suicida o conducta suicida ya acometida pero finalmente interrumpida.**
- **Tranquilidad inesperada después de declaraciones de suicidio.**
- **Cambio brusco del estado de ánimo o del comportamiento.**
- **Incapacidad para el control o el acuerdo.**

de suicidio es alto en el primer mes o incluso un año tras el suceso desencadenante.

Los médicos y los terapeutas se alarman sobremanera si los pacientes refieren tentativas de suicidarse: cuando una persona lo ha intentado una vez, la probabilidad de que lo vuelva a hacer aumenta de forma espectacular. Los individuos que inician un tratamiento psiquiátrico tras una tentativa de suicidio no consumada presentan un riesgo 40 veces mayor de quitarse la vida que la población general. En numerosas ocasiones, eso ocurre antes de un año, sobre todo cuando en la primera vez el individuo recurrió a un método «duro», como pegarse un tiro o ahorcarse.

Todos esos factores de riesgo, además de otros muchos, ofrecen pistas sobre la probabilidad de que una persona se suicide. No obstante, es imposible predecir un suicidio. Para que una persona llegue a tomar esa drástica decisión deben concurrir factores personales y una situación vital crítica. ¿Qué señales advierten de que una persona está contemplando seriamente la posibilidad de quitarse la vida?

En la desesperación más absoluta

Muchas de las personas que se suicidan anuncian a otras su deseo de morir o descansar antes de consumar el acto; algunas incluso explican las ideas o los planes concretos que tienen para quitarse la vida. Debe reaccionarse siempre ante tales avisos. Otra señal de alerta es, por el contrario, que el individuo evite hablar sobre el suicidio de forma abierta o rechace dar una respuesta sobre el tema cuando se le pregunta su opinión. Justo antes de quitarse la vida, la persona se encuentra en un estado de desesperación absoluta; nada ni nadie logra vencer su desánimo. A veces, su comportamiento se torna agresivo. Las personas mayores en estas circunstancias rechazan con frecuencia los alimentos y la medicación.

¿Cómo deben reaccionar los familiares ante la comunicación de ideas suicidas? En principio, debe tomarse en serio cualquier declaración sobre la intención de quitarse la vida. En ocasiones, los afectados advierten de sus intenciones indirectamente, ya sea de forma verbal («No tiene sentido que siga viviendo») o no verbal (mediante el consumo de hipnóticos o tranquilizantes). Es importante ponerse en la situación del sujeto y transmitirle apoyo en todo momento. Sin embargo, muchas personas reaccionan de forma ambivalente o incluso agresiva cuando un allegado anuncia su deseo de morir. Esa reacción provoca que el afectado se aísle aún más y considere sus dificultades del todo insuperables.

Los individuos con riesgo de suicidarse deben acudir cuanto antes a un profesional. Los fármacos contribuyen a mitigar el estado de tensión aguda, el insomnio y la angustia en estos pacientes. Mientras el afectado no asegure de forma convincente que descarta la posibilidad de quitarse la vida, deberá permanecer en estrecha vigilancia.

Una vez superada la crisis aguda, empieza el verdadero trabajo terapéutico. Aunque la mejor solución sería, claro está, que la persona afectada solicitara por ella misma auxilio profesional antes de la tentativa de suicidio. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de psicosis esquizofrénicas, alcoholismo y depresión podría reducir en un 20 por ciento los casos de suicidio en todo el mundo, estiman desde la Organización Mundial de la Salud. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 60

PARA SABER MÁS

Suicide as an outcome for mental disorders: A meta-analysis. E. C. Harris y B. Barraclough en *British Journal of Psychiatry*, vol. 170, págs. 205-228, marzo de 1997.

Risikofaktoren für Suizid. B. Schneider. S. Roderer, Ratisbona, 2003.

Axis I disorders and personality disorders as risk factors for suicide. B. Schneider et al. en *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 256, n.º 1, págs. 17-27, febrero de 2006.

Körperliche Erkrankungen und Suizid. B. Schneider, editado por J. Junglas en Kranke Körper zum Seelendoktor!, págs. 89-103, 2011.

Self-harm and suicide in adolescents. K. Hawton et al. en *The Lancet*, vol. 379, n.º 9834, págs. 2373-2382, junio de 2012.

DEPRESIÓN CRÓNICA Muchos pacientes con trastorno depresivo crónico sufrieron una experiencia de desatención durante la infancia. Ahora, ya de adultos, muestran problemas en sus relaciones interpersonales. Un método de terapia cognitivo-conductual específico trata de solventar este deterioro, entre otros objetivos

Superar la depresión

KNUT SCHNELL, HENRIK WALTER Y ELISABETH SCHRAMM

El televisor acompaña una noche más a Sandra M.*, de 32 años, y a su insomnio. En la pantalla aparece un psiquiatra. Habla de los síntomas típicos de la depresión: tristeza, inseguridad, falta de energía vital y trastornos del sueño. Según indica este tertuliano en el programa nocturno de salud, la enfermedad se cierne, como un tupido y sombrío velo, sobre todos los aspectos de la vida del afectado. Con angustia, la espectadora se reconoce en esa descripción.

Al contrario que la mayoría de las personas con depresión, Sandra no logra rememorar épocas pasadas en las que se encontraba mejor. Todo cuanto recuerda es sentirse aislada del mundo, tener poca confianza en sí misma y mirar hacia el futuro con pesimismo. Padece distimia, un trastorno crónico depresivo. A los síntomas usuales de la enfermedad se suman reiterados episodios de depresión que le causan pérdida de apetito y apatía. En esos períodos solo logra salir de la cama por las mañanas con gran esfuerzo.

Cuando Sandra acudió por primera vez al psiquiatra, sintió esperanzas. Las depresiones pueden tratarse con éxito mediante fármacos y psicoterapia, le indicó. Sin embargo, la paciente no respondió al primer antidepresivo, tampoco al segundo ni al tercero. El médico intentó motivarla para que hablase con su superior acerca de los problemas que sufría a diario en el trabajo. En cada sesión, Sandra repetía que le resultaba imposible llevar a la práctica esos consejos. Debido a los intentos fallidos, el psiquiatra se mostraba cada vez más desorientado, lo que desanimaba nuevamente a la paciente.

Aunque los medios de comunicación hablan en ocasiones de la depresión como si se tratara de un malestar pasajero, no es cierto. Se estima que entre el 15 y el 25 por ciento de las personas padecen depresiones episódicas repetidas; además, el trastorno puede comenzar en la infancia o juventud y perdurar durante decenios e incluso toda una vida.

Atrapados en la infancia

A mediados de la década de los setenta del siglo pasado, el psicólogo James McCullough, de la Universidad Virginia Commonwealth en Richmond, desarrolló una técnica de tratamiento para las depresiones graves y persistentes: el sistema de análisis cognitivo-conductual

* Nombres alterados por la redacción.

de psicoterapia (SACCP). En el año 2000 se publicó una guía práctica de intervención para profesionales.

La estrategia terapéutica propuesta por McCullough se apoya en la teoría del psicólogo Jean Piaget (1896-1980), por lo que discurre de acuerdo a las etapas de desarrollo cognitivo del niño. De esta manera, los pacientes con depresión crónica persisten a menudo en un estadio temprano del desarrollo social e interpersonal. Se trata de la etapa preoperacional, que Piaget situaba entre los dos y los siete años. A esa edad, los niños todavía tienen un pensamiento egocéntrico, es decir, no pueden adoptar mental ni emocionalmente la perspectiva de otra persona. En concreto, McCullough describió que sus pacientes con depresión crónica presentaban dificultades para estimar las consecuencias que podía causar su propio comportamiento en otros sujetos. Esto reforzaba su impresión de no ser capaces de influir en los demás y, con ello, de sentirse desamparados y a merced del mundo.

Bajo ese trastorno del desarrollo podrían encontrarse experiencias de desatención emocional, malos tratos o abuso sexual durante la infancia. Si bien algunos pacientes sufrieron castigos corporales o agresiones sexuales

Las personas que se han sentido desamparadas por sus padres durante la infancia o juventud creen con frecuencia, ya de adultos, que ejercen una escasa o nula influencia en su ambiente.

ISTOCKPHOTO / LEMINUIT

cuando eran niños, la mayoría no recibieron, por parte de sus personas de referencia, el cariño y la atención necesarios para proporcionarles un apego seguro [*véase* «El peso del apego temprano», por K. Gaschler; Mente y Cerebro n.º 60, 2013]. Se estima que al menos dos de cada tres pacientes con depresión crónica han experimentado relaciones interpersonales traumáticas en la infancia. ¿Por qué ese tipo de experiencias preparan el terreno para los trastornos depresivos?

El psicólogo Martin Seligman, de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia, se interesó por resolver el enigma ya en la década de los setenta. En su investigación con animales, enjauló a un grupo de perros a los que administraba electrochoques. Mientras que algunos ejemplares no podían escapar de la situación, otros tenían la posibilidad de parar las descargas si, con un poco de destreza, lograban presionar una palanca. En una segunda fase del estudio, el experimentador ofreció a todos los animales la oportunidad de refugiarse en una jaula segura a la que llegaban a través de un pasillo. Sin embargo, esta salida solo la encontraron aquellos perros que, con anterioridad, habían podido salvarse de las descargas eléctricas al accionar una palanca. Los canes que habían carecido de ese alivio perdían, al parecer, toda iniciativa y valentía, pues se rendían a su destino sin buscar una salvación. Seligman se refirió a esta conducta como «indefensión aprendida». En la actualidad se considera una de las causas fundamentales de la depresión.

¿Puede aplicarse ese modelo a las relaciones interpersonales? ¿Es posible que las personas con depresión crónica no perciban que pueden influir en los demás? Investigamos esta hipótesis. Pedimos a probandos sanos y con depresión crónica que participaran en una conversación ficticia que acontecía en una fiesta también imaginada. Cada participante debía escoger una de entre varias frases con diverso contenido (el pronóstico de un tiempo soleado para los próximos días o una inflación económica inminente). A continuación debían predecir la reacción gestual del supuesto interlocutor (¿respondería con una actitud positiva o negativa?).

Mostramos a cada uno de los sujetos una fotografía en la que aparecía un hombre con una expresión alegre o malhumorada. Dos del total de tres contertulios (a los que los probandos solo conocían por las imágenes) expresaban siempre emociones adecuadas (una sonrisa ante la noticia de buen tiempo, por ejemplo). Uno de ellos, en cambio, reflejaba por azar un gesto apropiado o inapropiado.

Repetimos el ensayo con 12 frases. Al final, los sujetos tuvieron que valorar a sus contertulios ficticios: ¿en qué medida les parecieron dignas de confianza las personas

En síntesis: Apoyo para las interrelaciones

1 A menudo, los pacientes con depresión crónica se sienten indefensos cuando están en contacto con otras personas. En numerosos casos, esta vivencia arraiga en la desatención emocional que experimentaron durante la infancia o adolescencia.

2 El sistema de análisis cognitivo-conductual de psicoterapia (SACCP) es una técnica terapéutica ideada para el tratamiento de la depresión.

3 El SACCP entrena habilidades sociales del paciente y proporciona experiencias interpersonales positivas. El terapeuta informa de las reacciones personales que la conducta del sujeto le despierta.

Psicoterapias más habituales

La terapia cognitivo-conductual entiende los trastornos psíquicos como patrones de pensamiento y conducta desadaptativos cuyo origen reside en experiencias de aprendizaje desfavorables. El paciente analiza el modo en que se entrelazan sus sentimientos, pensamientos y acciones, y ensaya formas de pensamiento y comportamiento alternativas.

Los procedimientos psicodinámicos (o de la psicología profunda) indagan sobre la base subconsciente de los trastornos mentales. Las psicopatologías se consideran como expresión de conflictos o traumas que los afectados han vivido en la infancia temprana y que no han elaborado. En la terapia, el paciente detecta estos conflictos y los analiza.

La terapia interpersonal entiende los trastornos psíquicos como expresión de patrones problemáticos de comunicación y relación. El tratamiento se concentra en conflictos interpersonales del presente y relacionados con el trastorno actual.

Las conversaciones asistidas sirven de control en los estudios comparativos entre psicoterapias. No siguen un principio o plan concreto, sino que más bien ofrecen al paciente un marco en el que puede hablar regularmente sobre sus problemas. Los investigadores comparan el efecto de estas conversaciones con el de los procesos de tratamiento, a fin de atribuir su efecto al método psicoterapéutico en cuestión.

uno, dos y tres? Nuestros datos revelan que a los pacientes con depresión crónica les resulta más difícil determinar la confiabilidad a través de las reacciones gestuales. En comparación con las personas sanas, presentaban más dificultades a la hora de percibir las contingencias, es decir, la manera en que los estímulos y las respuestas se relacionaban. No diferenciaban las personas a las que influían con su conversación de las que no eran influenciables.

El terapeuta como entrenador

A través del SACCP se practica con el paciente la atención en las relaciones interpersonales así como la percepción de su influencia sobre el entorno. La intervención integra al terapeuta como una persona con sus propios pensamientos y sentimientos, a diferencia de lo que ocurre en la terapia cognitivo-conductual clásica. Por tradición, esta última busca transformar las vivencias (conflictos en el trabajo o traumas, entre otras) al margen de la relación terapéutica. Sin embargo, por lo general, el paciente transfiere sus experiencias de aprendizaje temprano a muchas personas y, en ciertas circunstancias, también al terapeuta. El concepto SACCP considera y emplea al propio afectado como estímulo para rescatarle de los pensamientos, los sentimientos y las conductas depresivas. El fin último estriba en modificar los patrones de respuesta desadaptativos.

El psicoterapeuta se involucra personalmente con el paciente, ya que le informa de las propias reacciones ante su conducta. Estas impresiones las transmite al afectado de palabra, de manera dosificada y controlada. El sujeto aprende que una conducta negativa u hostil provoca, por lo general, disgusto y enfado; en cambio, un comportamiento amistoso o tolerante cosecha simpatía o gratitud. También se le enseña que la demanda abierta de ayuda proporciona el respaldo esperado. En el transcurso de la terapia, el paciente experimenta que el terapeuta se comporta de manera muy distinta a como lo hicieran en su día las personas de referencia.

Volvamos al caso de Sandra. Según recuerda, en raras ocasiones era capaz de prever o manejar las reacciones de su padre, quien apenas le ofrecía ayuda o comprensión. En el SACCP, si durante una sesión la paciente cree que comete una equivocación, equipara la conducta que su progenitor le mostraría en esas circunstancias con la del psicoterapeuta. Sin embargo, este último la apoya en las tareas difíciles a las que se enfrenta, sobre todo si demanda ayuda. Al contrario de lo que experimentaba en la infancia, en la actualidad la paciente percibe que puede influir en el comportamiento de los congéneres, y sabe cómo hacerlo. El psicólogo se encarga de que tome buena consciencia de ese cambio.

No obstante, el terapeuta que aplica la técnica SACCP debe observar con atención las propias reacciones con respecto al paciente. Si la persona con depresión crónica se muestra pasiva o muy conformista, a menudo

Método combinado

El sistema de análisis cognitivo-conductual de psicoterapia combina una selección de estrategias de tratamiento validadas (*1*). La terapia cognitivo-conductual se centra, por lo general, en patrones de pensamiento y conducta problemáticos fuera de la sesión terapéutica. Por el contrario, la terapia psicodinámica (*2*) se basa en que el paciente transfiere los conflictos interpersonales que se derivan de sus experiencias de aprendizaje temprano a su relación con el psicoterapeuta; es decir, proyecta la conducta de las personas de referencia y apego de su infancia en el psicólogo. El sistema de análisis cognitivo-conductual de psicoterapia (*3*) combina ambos principios: emplea la relación entre terapeuta y paciente como campo de ensayo en el que el individuo puede experimentar las diferencias entre las experiencias pasadas y las nuevas.

E: estímulo social
R: reacción del paciente
C: consecuencia de la reacción

LOS AUTORES

Knut Schnell es director médico del área de psiquiatría general de la Clínica Universitaria de Heidelberg y dirige el grupo de investigación de terapia psiquiátrico-traslacional. *Henrik Walter* es profesor de neurociencia psiquiátrica en la Clínica Universitaria Charité de Berlín. La doctora en psicología y psicoterapeuta *Elisabeth Schramm* dirige la sección de psicoterapia del área de psiquiatría del Hospital Universitario de Friburgo.

provoca una conducta complementaria en él, por lo que puede disminuir el trabajo terapéutico con el sujeto. Se trata de la llamada trampa de dominancia: el afectado permanece en su papel de persona pasiva y distanciada, de manera que el comportamiento del terapeuta contribuye a que se mantenga el problema.

Cuando la depresión persiste, pese a —o precisamente por— el entusiasmo del psicoterapeuta, este acaba creyendo que no puede ayudar al afectado y posiblemente se resignará. Con ello le reafirmará en su complejo de inferioridad. Por ese motivo, el psicólogo debe rehuir de un papel dominante e hiperactivo. Por el contrario, ha de ofrecer al sujeto la posibilidad de aprendizaje y fomentar la propia responsabilidad.

Analizar las conclusiones erróneas

Otro pilar del SACCP descansa en la terapia cognitivo-conductual tradicional, a saber, el análisis situacional. Con ayuda de esta técnica, el paciente explora el modo en que sus pensamientos, sentimientos y conducta se hallan interrelacionados y las consecuencias que tienen, tanto para él como para su entorno. Además, puede examinar eventuales conclusiones erróneas («No tengo influencia alguna en el comportamiento de los demás», por ejemplo) a partir de circunstancias reales.

En una de las sesiones, Sandra debe analizar mediante esta técnica su propia conducta en situaciones sociales: ¿Cómo se comporta? ¿Qué espera de los demás? ¿Cómo valora la conducta de otras personas? ¿Qué puede conseguir? ¿Por qué medios? A ello se añade un entrenamiento progresivo de las habilidades sociales básicas de la paciente mediante mímica, gestos y expresión corporal, método que nace también de la tradición terapéutica conductual.

Con todo, ¿resulta más exitoso el SACCP que la terapia cognitivo-conductual convencional para el tratamiento de la depresión crónica? Por lo que sabemos, no existe ningún estudio que compare ambas terapias. No obstante, el procedimiento resulta útil, tal y como constató en 2000 un equipo de la Universidad Brown en Providence encabezado por Martin B. Keller. Los investigadores examinaron los datos de unos 500 sujetos depresivos crónicos de entre 18 y 75 años que habían participado en un tratamiento concreto durante 12 semanas. Algunos recibieron antidepresivos; otros, entre 12 y 16 sesiones de SACCP. En ambos casos, uno de cada dos probandos experimentó una reducción de los síntomas; un tratamiento combinado benefició incluso a un 85 por ciento de los sujetos.

A los sujetos con depresión crónica les costó más determinar la confiabilidad del interlocutor a partir de sus gestos

En 2009, el equipo dirigido por James H. Kocsis, de la Universidad Cornell de Nueva York, obtuvo un resultado menos alentador. Trataron a alrededor de 200 depresivos crónicos, que habían respondido poco o en absoluto a un tratamiento con antidepresivos de tres meses, con el sistema de análisis cognitivo-conductual de psicoterapia o una intervención de conversación asistida durante otros tres meses adicionales. Casi 100 sujetos de control recibieron solo medicamentos. Descubrieron que, en los tres grupos, un 40 por ciento como máximo de las personas que no habían respondido al tratamiento farmacológico superaron la enfermedad o experimentaron una reducción de los síntomas.

Grupos diana especiales

El efecto relativamente débil del SACCP que refleja el estudio de Kocsis podría atribuirse a que 12 sesiones a lo largo de tres meses resultaban escasas para el tratamiento de estos pacientes. Debe tenerse en cuenta que se trataba de casos de gran dificultad, pues la intervención anterior con antidepresivos no obtuvo en ellos ninguna mejoría apreciable. También cabe otra explicación: en la evaluación de los probandos, los investigadores no tomaron en consideración si los pacientes habían sufrido una desatención emocional durante la infancia. ¿Es posible que el procedimiento surta efecto en las personas que han padecido este tipo de experiencias traumáticas?

Un detallado análisis del estudio de Keller confirmó en 2003 dicha hipótesis. Si se atendía solo a los casos en los que habían existido experiencias traumáticas durante la infancia, los pacientes respondían mejor al SACCP, recibieran o no medicación adicional, que si se les ayudaba solo con farmacoterapia.

En 2011, Elisabeth Schramm y su equipo de la Universidad de Friburgo reafirmaron esta explicación. En su investigación, el 80 por ciento de los 30 probandos expe-

rimentaron de niños una desatención, física o emocional, por parte de sus padres o sufrieron abusos sexuales. El sistema de análisis cognitivo-conductual de psicoterapia ayudó al triple de personas con depresión crónica que un tratamiento mediante terapia interpersonal (TIP). Tras 22 sesiones, repartidas a lo largo de 16 semanas, el 57 por ciento de los sujetos del grupo intervenido con SACCP no presentaba depresión, mientras que el método terapéutico TIP solo surtió efecto en un 20 por ciento de los participantes. Un año después de finalizar la terapia, no existían diferencias entre ambos grupos.

Suponemos, por tanto, que el SACCP beneficia sobre todo a los pacientes con depresión que en su infancia sufrieron desatención, maltrato o abusos sexuales. ¿Subyace tal vez en este tratamiento un mecanismo especial que equilibra esa experiencia infantil no superada?

En la actualidad usamos las técnicas de neuroimagen a fin de ahondar en la cuestión. En un estudio en curso en ocho clínicas universitarias alemanas analizamos primero la eficacia del SACCP en pacientes con depresión crónica. De manera paralela, investigamos en cinco clínicas y mediante tomografía por resonancia magnética funcional el modo en que el tratamiento actuaba sobre las funciones sociales en el cerebro. Los resultados preliminares de un estudio piloto con 40 pacientes parecen confirmar nuestra conjetura. Si se pudieran constatar estas primeras observaciones en una muestra mayor, podría considerarse que el sistema de análisis cognitivo-conductual de psicoterapia constituye una suerte de clases de repaso dirigidas a incrementar las habilidades de relación interpersonal de los pacientes. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 66

PARA SABER MÁS

A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and their combination for the treatment of chronic depression. M. B. Keller et al. en *New England Journal Medicine*, vol. 342, págs. 1462-1470, 2000.

Psychotherapie für chronische Depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy — CBASP. J. P. McCullough. Elsevier, Múnich, 2006.

Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and brief supportive psychotherapy for augmentation of antidepressant nonresponse in chronic depression. J. H. Kocsis en *Archives of General Psychiatry*, vol. 66, págs. 1178-1188, 2009.

Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus interpersonal psychotherapy for early-onset chronic depression: A randomized pilot study. E. Schramm en *Journal of Affective Disorders*, vol. 129, págs. 109-116, 2011.

EN NUESTRO ARCHIVO

La psicoterapia a examen. C. Spitzer, B. Löwe, R. Richter y H. Freyberger en *MyC* n.º 62, 2013.

SciLogs

www.scilogs.es

La mayor red de blogs de investigadores científicos

El universo en el cerebro
Ritmos y oscilaciones de la mente
Antonio J. Ibáñez Molina | Universidad de Jaén

En las entrañas de la mente
El cerebro y la inteligencia humana
Ignacio Morgado | Universidad Autónoma de Barcelona

Psicología 2.0 y mHealth
Salud y enfermedad en la era digital
Manuel Armayones | Universidad Abierta de Cataluña

Tormenta de cerebros
Avances en neurobiología
José Ramón Alonso | Universidad de Salamanca

De ratones y humanos
Neurociencia imperfecta
Carmen Agustín Pavón | Universidad Jaume I de Castellón

Las mariposas del alma
Nuevas ideas en psicología
Antonio Crego | Universidad a Distancia de Madrid

Y muchos más...

¿Eres investigador y te gustaría unirte a SciLogs?
Envía tu propuesta a **redaccion@investigacionyciencia.es**

TERAPIA COMBINADA Aunque los tratamientos con fármacos llevan decenios aliviando la depresión, se están abriendo camino nuevas modalidades de psicoterapia

Tratamientos para la depresión

STEVEN D. HOLLON, MICHAEL E. THASE Y JOHN C. MARKOWITZ

El público general y la mayoría de los profesionales que se ocupan de la salud mental llevan decenios convencidos de que los fármacos antidepresivos constituyen una auténtica mano de santo. Los antidepresivos, introducidos en la segunda mitad de los cincuenta del siglo pasado, abrieron el paso hacia una era de tratamientos seguros, fiables y relativamente poco onerosos, que producían con frecuencia mejores resultados que las psicoterapias coetáneas. Al ir estos fármacos adquiriendo predicamento, fueron muchos los médicos que dieron en considerar que la psicoterapia, por sí sola, era ineficaz y poco más que mera coadyuvante cuando se la combinaba con medicación.

Ahora no es así, suponiendo que alguna vez lo haya sido. Las investigaciones recientes inducen a pensar que determinadas formas de psicoterapia pueden resultar tan eficaces como los tratamientos con fármacos, incluso cuando hablamos de depresiones muy graves. Estas nuevas psicoterapias proporcionan, además, beneficios que van allende lo que los antidepresivos pueden lograr por sí solos. Ello no obstante, la terapia farmacéutica persiste como la forma normal de tratamiento, a la que se van añadiendo sin cesar nuevas opciones.

Conviene examinar tales opciones. La depresión constituye una onerosa exacción para los individuos y para la propia sociedad. La depresión, uno de los trastornos psiquiátricos más comunes, es también una de las principales causas de incapacidad en todo el mundo. El impacto de los trastornos en el estado de ánimo sobre la calidad de vida y sobre la productividad económica equivale al de las enfermedades cardíacas. A la depresión se le achaca la mitad, al menos, de todos los suicidios.

La eficacia de los antidepresivos ha quedado establecida en miles de ensayos controlados con placebo. Los compuestos más novedosos ofrecen mayor seguridad y menos efectos secundarios nocivos que otros más antiguos. Alrededor del 50 por ciento de los pacientes responderán positivamente a una medicación dada; a muchos de sus

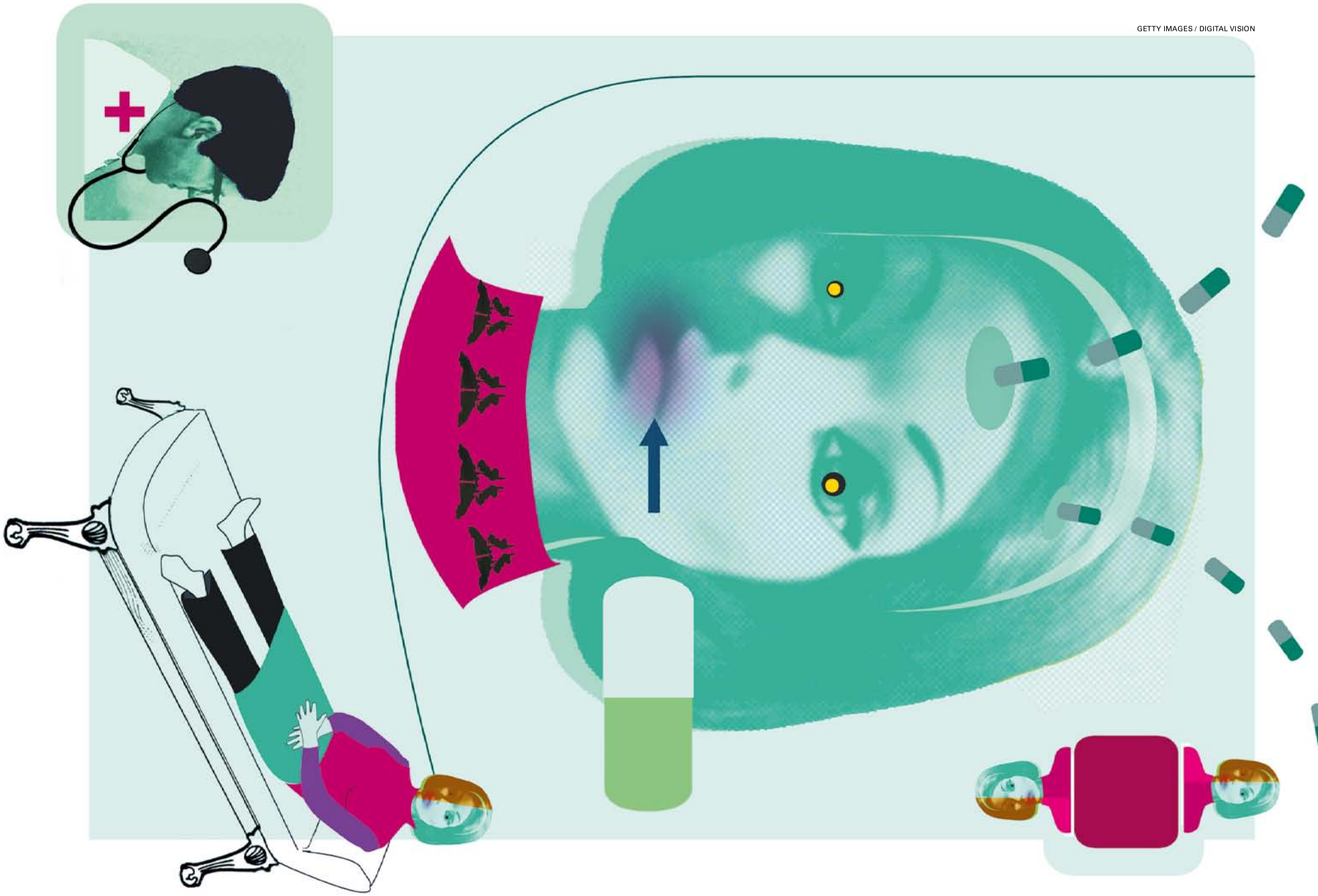
En síntesis: Distintas opciones terapéuticas

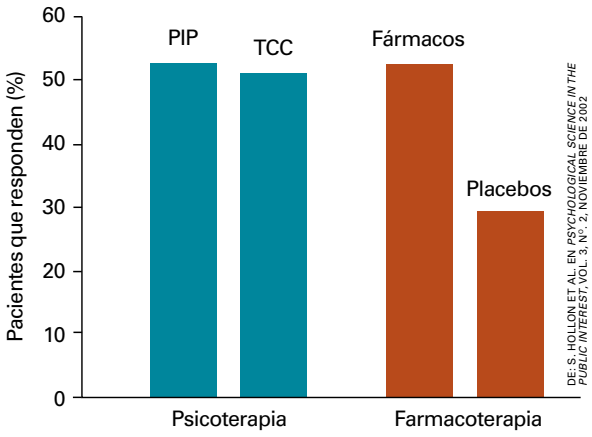
1 Ciertas formas de psicoterapia pueden resultar tan eficaces como el tratamiento con fármacos para aliviar la desesperación aguda.

2 La psicoterapia interpersonal puede incrementar la respuesta del paciente al tratamiento; la terapia cognitivo-conductual, reforzar su estabilidad.

3 Algunos estudios demuestran que la combinación de fármacos y psicoterapia logra una reducción notable de los síntomas en la depresión.

GETTY IMAGES / DIGITAL VISION





El metaanálisis indica que los enfermos de depresión responden con similar eficacia a la medicación y a la psicoterapia, entendiendo por esta la psicoterapia interpersonal (PIP) y las terapias cognitivas o conductuales (TCC).

refractarios, les resultará de ayuda otro principio activo o una combinación de ellos.

Mas no todos los enfermos responden. Con el paso de los años se han ido introduciendo nuevas técnicas psicoterápicas cuya eficacia no desmerezca a la hora de aliviar la depresión aguda en todos los pacientes, excepto en los casos de depresión más grave. Algunas de las terapias proporcionan ventajas sobre la medicación sola, como la de mejorar la calidad de las relaciones con otras personas o reducir el riesgo de recidivas, tras la conclusión del tratamiento.

Importa subrayar esa última revelación. Muchas personas que se recuperan de la depresión tienden a recaer. A menudo, la depresión se torna crónica, comparable a la diabetes o la hipertensión; los enfermos tratados solamente con fármacos pueden tener que seguirla durante años, cuando no toda la vida, para evitar la repetición de los síntomas. Además, la combinación de tratamientos —medicamentos, para reducir presto los síntomas agudos, y psicoterapia, para reforzar los efectos de estos y prevenir las recaídas al terminar el tratamiento— puede ofrecer la mejor oportunidad para una recuperación completa sin recidivas.

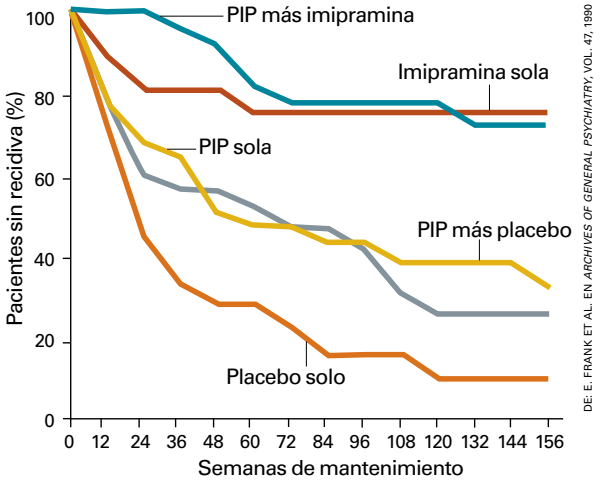
Remisión o recaída

Nuestras conclusiones se refieren, sobre todo, al trastorno unipolar. Las depresiones se dan en dos formas básicas: unipolar y bipolar. En la de tipo unipolar se presentan estados de ánimo negativos o pérdida de interés en las actividades diarias. En la forma bipolar, conocida por maníaco-depresiva, los enfermos experimentan también estados maníacos, con euforia, pérdida de sueño, manías de grandeza o despreocupación completa, que pueden llevar lo mismo a compras impulsivas que hasta atolondradas aventuras sexuales que son más adelante causa de pesares.

El trastorno bipolar afecta a un 1 o un 2 por ciento de la población. Se trata con medicación estabilizadora del estado de ánimo, como el litio. En contraste, alrededor del 20 por ciento de las mujeres y el 10 por ciento de los varones padecen depresión unipolar en algún momento de su vida.

El tratamiento de la depresión unipolar consta, por lo general, de tres fases, determinadas por cambios en la intensidad de los síntomas. Se mide a través de una escala de graduación clínica, como la escala Hamilton. En la fase aguda, los pacientes suelen referir que se encuentran hundidos la mayor parte del tiempo. Han perdido el interés por actividades que antes les eran placenteras, tienen dificultad para conciliar el sueño, sufren cambios en el apetito y sienten disminuida la libido. Se reconocen fatigados o inútiles; expresan ideas recurrentes de muerte o suicidio. El tratamiento busca el alivio de los síntomas. La «remisión» se logra cuando el sujeto vuelve a encontrarse totalmente bien.

Pero incluso en la remisión, los pacientes pueden tener todavía un elevado riesgo de retorno de los síntomas. Suele recomendárseles que continúen con la medicación durante al menos seis meses tras la remisión inicial. El regreso de los síntomas al poco de la remisión se conoce por recidiva. En este sentido, el tratamiento de la depresión mediante fármacos se parece al tratamiento con antibióticos de una infección: el enfermo ha de seguir tomando la medicación más allá del punto en que empieza a sentirse bien, para impedir que se



Según un estudio, los pacientes recuperados tienen menor probabilidad de sufrir una nueva depresión si continúan en tratamiento conjunto de psicoterapia interpersonal (PIP) e imipramina (*azul*), que si solo siguen uno de los dos.

Antidepresivos

IMAO. Los inhibidores de la monoamino oxidasa fueron los primeros antidepresivos en generalizarse. Anulan la acción de una enzima que degrada ciertos neurotransmisores cerebrales. Raramente son prescritos como tratamiento de primera línea, porque requieren seguir una dieta especial para evitar interacciones raras, aunque peligrosas, con determinados alimentos de consumo habitual. Se les considera fármacos de último recurso.

ATC. Los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación de los neurotransmisores noradrenalina y serotonina. Los ATC conllevan efectos secundarios desagradables: desmayos, sequedad de boca y visión borrosa. Alrededor de un 30 por ciento de los pacientes dejan de tomar esta medicación debido a estos problemas. Además, los antidepresivos tricíclicos pueden resultar letales en sobredosis. Pero pueden seguir siendo la medicación preferible en ciertos tipos de depresión.

ISRS. Los inhibidores selectivos de recaptadores de serotonina, como el Prozac y el Paxil, bloquean la recaptación de serotonina por las neuronas presinápticas. Han reemplazado a los tricíclicos porque tienen menos efectos secundarios y es menos probable que lleguen a ser letales en sobredosis. Sin embargo, ciertos efectos secundarios de tipo gastrointestinal o de abulia sexual pueden resultar desconcertantes. Ciertos indicios de que los ISRS pueden aumentar pensamientos y acciones suicidas en niños y adolescentes han causado que se hagan advertencias al respecto en los EE.UU. y a la prohibición de uso para menores en el Reino Unido.

ISTOCK / STOCK COLORS

Medicaciones más modernas. Cada vez son más los médicos que están probando nuevos fármacos que afectan a múltiples sistemas de neurotransmisores o se valen de mecanismos distintos del bloqueo de recaptación. Entre ellos podemos citar bupropion, venlafaxina, nefazodona y mirtazapina.

repita el problema original. Este esfuerzo para evitar la recaída, o tratamiento de continuación, dura por lo menos de seis a nueve meses después del punto de remisión.

De quienes superan el punto desde el cual es probable que se repita el episodio tratado se dice que se han recuperado. Aun así podrían sufrir un nuevo episodio; las personas con una historia de depresión tienen una probabilidad de tres a cinco veces mayor de sufrir un episodio, una recurrencia, que quienes no la han padecido previamente.

Son muchos los pacientes que, como protección contra recidivas, continúan en terapia de mantenimiento, medicamentosa de ordinario aunque también puede ir acompañada de psicoterapia. Pero una vez que los pacientes quedan sin medicación, el haberla estado tomando no reduce el riesgo de una recaída. Por consiguiente, a los pacientes con una historia de episodios múltiples se les suele aconsejar que persistan con la medicación indefinidamente.

Aunque el alcance de la depresión varía a lo largo de una amplia gama, existen solo unos pocos tratamientos prevalecientes. La mayoría de los principales antidepresivos se agrupan en tres clases: inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC) e inhibidores selectivos de recaptadores de serotonina (ISRS), como el Prozac y el Paxil.

Cada una de estas clases ejerce una acción ligeramente diferente, tiene distintos efectos secundarios y se prescribe en función de la historia clínica del paciente, la probabilidad de ciertas complicaciones y el costo. Aunque igualmente eficaces en la población general, ciertas medicaciones resultan más idóneas en depresiones de tipos específicos. En general, los IMAO y los antidepresivos tricíclicos comportan mayores riesgos de efectos secundarios que los ISRS. Pero estos últimos no siempre fun-

LOS AUTORES

Steven D. Hollon, *Michael E. Thase* y *John C. Markowitz* estudian el tratamiento y la prevención de la depresión. Hollon es profesor de psicología en la Universidad Vanderbilt. Thase da clases de psiquiatría en el hospital clínico de la Universidad de Pittsburgh. Markowitz enseña también psiquiatría en la Universidad de Cornell.

Psicoterapias para la depresión

La psicoterapia interpersonal (PIP) se centra en los problemas de las relaciones afectivas. Los terapeutas ayudan a los pacientes a comprender los acontecimientos de su vida que han podido desencadenar la depresión y a buscar formas de luchar contra tales episodios, así como a invertir los ciclos de distanciamiento social, fatiga y dispersión mental. La PIP subraya que los síntomas son el resultado de un desorden del estado de ánimo y no consecuencia de un fracaso personal, buscando aliviar la carga de culpabilidad y resentimiento hacia uno mismo, tan corriente en la depresión.

ISTOCK / DRAGONIMAGES

Las terapias cognitivas y conductistas sostienen que los trastornos del estado de ánimo están provocados o exacerbados por convicciones y conductas aprendidas, susceptibles, por tanto, de ser «desaprendidas» o modificadas con la experiencia. Los métodos basados en la cognición subrayan el papel de las convicciones aberrantes y el procesado disfuncional de información en el paciente, mientras que los métodos conductuales se centran en el modo en que las circunstancias externas influyen en la respuesta del paciente. La mayoría de las terapias combinan las estrategias conductual y cognitiva, abreviadas en la sigla TCC. El objetivo no es «entregarse a pensamientos felices», sino ser más precisos en las valoraciones de sí mismo y más eficaz en los propios comportamientos. Variantes terapéuticas recientes incorporan estrategias basadas en la mediación y la aceptación; otras, como la terapia del bienestar, tratan de reforzar conjuntamente las destrezas necesarias para vivir y el sentimiento de felicidad como forma de superar el desánimo. Hay otras, todavía, que integran las metodologías cognitiva y conductual con las estrategias dinámicas e interpersonales.

Las terapias conductuales más puras, próximas a la activación conductual, sostienen que la depresión es consecuencia de un refuerzo positivo demasiado escaso, provocado por los problemas del ambiente en que vive la persona, falta de destrezas para la vida social o una propensión a evitar situaciones difíciles. Estos métodos están mereciendo una renovada atención.

cionan, sobre todo en los casos de mayor gravedad, y además, son más caros.

A pesar del uso generalizado, nos hallamos lejos de conocer el mecanismo de acción de los antidepresivos. Sabemos que afectan a los neurotransmisores norepinefrina, serotonina y dopamina (moléculas de transmisión de señales en el cerebro); participan en la regulación del estado de ánimo, fundamentalmente, bloqueando la recaptación de estos neurotransmisores al interior de las neuronas que los segregan. No obstante, tal acción no agota sus efectos y es muy probable que los antidepresivos pongan en marcha una cascada de acontecimientos bioquímicos. Muchos pacientes que no responden a un determinado antidepresivo lo hacen a otro o a una combinación de varios.

Los nuevos métodos de psicoterapia han demostrado tanta eficacia como los farmacéuticos, aunque queda todavía mucho trabajo experimental. Cuentan tales programas con psicoterapia interpersonal (PIP), que se centra en los problemas de las relaciones afectivas y ayuda a los pacientes a superar el sentimiento de culpabilidad que tan común es en la depresión. La PIP, desarrollada en los años setenta del siglo pasado, ha dado buenos resultados en las pruebas, pero su introducción en la práctica clínica es todavía muy reciente. Los estudios sí demuestran que, cuando la PIP se conjunta con medicación, los pacientes reciben lo mejor de ambos mundos: resultados rápidos gracias a la intervención farmacéutica y mayor amplitud en la mejora de la calidad de vida relacional.

Las terapias cognitivas y conductuales (TCC) también ofrecen resultados equiparables a los de la medicación, salvo en el caso de los pacientes más graves; pueden ayudar incluso a estas personas si son administradas por terapeutas expertos. Lo más interesante es que las TCC parecen tener un efecto duradero, que reduce el riesgo de recaída y, tal vez, el de recidiva. Raramente ofrecen los demás tratamientos, ni siquiera los más eficaces, este tipo de beneficios a largo plazo. La terapia cognitiva es,

probablemente, la técnica TCC de mayor implantación. En ella se enseña a los pacientes a cribar la validez de sus creencias depresivas disfuncionales y a cambiar la forma en que procesan la información relativa a su persona. La terapia conductual había perdido favor frente a los métodos cognitivos, pero ha resurgido en ensayos recientes.

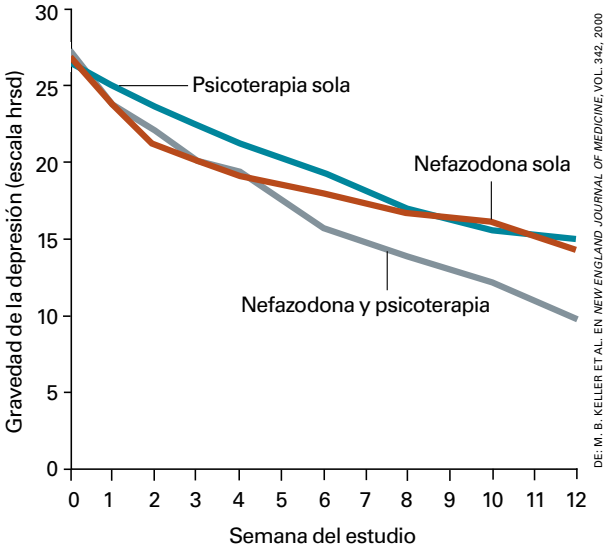
¿De qué lado inclinarse?

No es posible determinar de forma sencilla si lo «mejor» para los enfermos de depresión es la medicación o la psicoterapia. Pero abundan los estudios que han llegado a interesantes conclusiones sobre las distintas metodologías aplicadas a lo largo de las tres fases de la enfermedad: los síntomas agudos iniciales, los meses de continuación para evitar la recaída y el mantenimiento de la salud durante los años subsiguientes.

Entre los pacientes que toman antidepresivos durante el tratamiento de los síntomas agudos, alrededor de la mitad muestra un descenso del 50 por ciento en las puntuaciones relativas a síntomas en las escalas de evaluación, durante las primeras cuatro u ocho semanas. Alrededor de una tercera parte de estos pacientes se recuperan (remisión). No toda la mejoría debe atribuirse a la farmacopea, sin embargo. En experimentos con control por placebo, los placebos pueden alcanzar hasta el 80 por ciento de la tasa de éxito de la medicación activa, al aportar esperanzas en los pacientes y expectativas de cambio. La estabilidad del efecto placebo tiende a decaer con el transcurso del tiempo; pierde eficacia en las depresiones graves o crónicas. Empero, un problema importante de la terapia de la fase aguda es que muchos pacientes dejan de tomar su medicación —a causa, sobre todo, de sus efectos secundarios— antes de que los terapeutas hayan podido determinar si los agentes están funcionando. Los abandonos observados en ensayos clínicos son a menudo del 30 por ciento o superiores en el caso de los antidepresivos clásicos, como los tricíclicos, y de alrededor del 15 por ciento para opciones recientes, como los ISRS.

Las psicoterapias más recientes parecen ser tan eficaces como la medicación durante la fase de depresión aguda, si bien el número de estudios es menor y sus hallazgos no siempre son coherentes. En un estudio típico se observó que la PIP sola alcanzaba pareja eficacia que la medicación, cada una más que un control y, su combinación, más eficaz aún. En general, la medicación aliviaba los síntomas con mayor rapidez, pero la psicoterapia interpersonal producía mejores resultados en la relación social y en la calidad de las interacciones afectivas. El tratamiento combinado retenía las ventajas obtenidas independientemente por cada uno.

El tratamiento PIP también hizo un buen papel en un programa de investigación cooperativa sobre atención a la depresión, de 1989. Conocido por la sigla TDCRP, constituye hasta la fecha el estudio comparado de medicación y psicoterapia que mayor influencia ha ejercido.



La combinación de un fármaco (nefazodona) y de psicoterapia (*en gris*) logró la máxima reducción de intensidad de los síntomas en pacientes con depresión crónica en un estudio efectuado en 2000.

En ese trabajo se asignaron, de forma aleatoria, pacientes con depresión grave a tratamientos de 16 semanas de duración mediante PIP, TCC y el tricíclico imipramina, combinados con sesiones con un psiquiatra o un placebo y sesiones. Los pacientes con depresiones menos graves mejoraron por un igual en los distintos casos. En sujetos afectos de depresión grave, la imipramina actuó con celeridad mayor que la psicoterapia interpersonal, pero ambas alcanzaron resultados similares a la conclusión del tratamiento y fueron superiores al placebo.

En cuanto a la TCC, en la mayoría de los ensayos publicados se ha encontrado que es tan eficaz como la medicación durante la fase aguda. En la excepción más notable —la TDCRP— se apreció que la terapia cognitiva no igualaba el rendimiento de la medicación, ni de la PIP en el tratamiento de las depresiones más graves; ni siquiera era superior al placebo. Dado que se trataba de un estudio sobre una población numerosa y fue la primera de las grandes comparaciones que aplicaba un control mediante píldoras placebo, sus resultados enfriaron considerablemente el entusiasmo hacia la terapia cognitiva, a pesar de que en ningún otro estudio se habían obtenido estos resultados negativos.

En nuestros días, tal conclusión parece prematura. En estudios más recientes se ha observado que la eficacia de la TCC supera la de los placebos en píldora y no es menos eficaz que los ISRS en los pacientes con depresiones más graves. De tales investigaciones se desprende que el éxito de las terapias cognitivas depende, en gran medida, de la preparación y experiencia del terapeuta que las aplica,

sobre todo, en el caso de pacientes con sintomatología más grave o compleja.

Una lucha que no cesa

Los mejores tratamientos para reducir el desánimo agudo parecen eficaces también para rebajar la tasa de recaídas cuando se prosigue con ellos en la fase de continuación. Los antidepresivos limitan a la mitad o menos el riesgo de recaídas. No está claro cuánto ha de ser el tiempo que el paciente debe proseguir tomando medicación para pasar de la fase de remisión a la de recuperación completa. Hay acuerdo en que se cifre entre seis y nueve meses.

La PIP durante la fase de continuación parece impedir la recaída con similar eficacia a la de la medicación. Con todo, se trata de un asunto poco estudiado. Por lo demás, la investigación sugiere que si la terapia cognitiva se prolonga más allá del punto de remisión, puede reducir el riesgo de recaída. No disponemos de estudios que comparen la continuación de TCC con la de PIP o la medicación.

Durante la fase de continuación se acostumbra recomendar medicación en los casos de alto riesgo, sobre todo cuando existe una historia de episodios múltiples anteriores. Es posible que la terapia deba prolongarse años. Protege de las recidivas. Aun así, incluso en pacientes recuperados, el riesgo de recidivas al suprimir la medicación es al menos dos o tres veces mayor. Dado que no existen pruebas de que la aplicación anterior de medicación sirva para reducir el posterior riesgo de recidivas, la mayoría de los médicos instan a sus pacientes a continuar indefinidamente con la medicación.

Son pocos los estudios de mantenimiento de psicoterapia interpersonal. Pero en general dan respaldo a la idea de que también esta terapia reduce el peligro de recurrencia. No ha sido tan eficaz como el mantenimiento de la medicación, pero el haz de estudios ha reducido la frecuencia de las sesiones de terapia interpersonal a una al mes, mientras que la medicación se mantiene a dosis máximas, las de tratamiento en la fase aguda. Sería interesante contrastar la eficacia del mantenimiento por PIP si las sesiones de psicoterapia se mantuviesen «a máxima potencia».

Varios estudios han hecho ver que la terapia cognitivo-conductual posee efectos protectores que se prolongan más allá de la conclusión del tratamiento. Los pacientes tratados con TCC hasta la remisión mostraron, acabado el tratamiento, una frecuencia relativa de recaídas que era solo la mitad de la correspondiente a los medicados hasta alcanzar la remisión. Por otra parte, los pacientes tratados con TCC no indicaban mayor propensión a recaídas que quienes continuaban con medicación. La TCC parece producir este efecto con independencia de que sea administrada sola o en combinación con fármacos durante el tratamiento de la fase aguda, o incluso si solo es administrada después de que la medicación haya aliviado los síntomas graves. Existen, además, indicios de que este efecto duradero puede impedir nuevos episodios (recidivas), si bien los datos recabados distan todavía de ser concluyentes.

En vista de estas tendencias, la TCC podría tener una relación coste-eficacia mejor que la medicación. De ordinario, la psicoterapia cuesta al menos el doble que la medicación durante los primeros meses de tratamiento. Ahora bien, si los efectos duraderos de la TCC se prolongasen largo tiempo, a los pacientes podría resultarles menos costoso el aprendizaje de las destrezas necesarias e interrumpir el tratamiento con fármacos que continuar en él para siempre. Sigue sin estar claro si otras intervenciones, como la PIP, tienen un efecto perdurable, posibilidad que merecería la pena estudiarse.

El repaso que hemos hecho sobre lo investigado y publicado en torno a los tratamientos nos revela que ciertas formas de psicoterapia pueden ser tan eficaces como el tratamiento con fármacos para aliviar la desesperación aguda. La PIP puede incrementar la amplitud de la respuesta; la TCC, reforzar su estabilidad. El tratamiento combinado, aunque más costoso, parece aunar las ventajas de cada metodología.

La atención médica de calidad puede resultar difícil de lograr. Las psicoterapias que han cosechado mayor respaldo empírico no se han difundido suficientemente todavía. Para quienes se enfrentan a la depresión, sin embargo, alguna clase de tratamiento es casi siempre mejor que ningún tratamiento en absoluto. Lo verdaderamente trágico es que a pesar de aumentar el número de opciones, resultan demasiado escasas las personas que buscan ayuda. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 12

PARA SABER MÁS

Three-Year Outcomes for Maintenance Therapies in Recurrent Depression. E. Frank et al. en *Archives of General Psychiatry*, vol. 47, n.º 12, págs. 1093-1099; diciembre, 1990.

A Comparison of Nefazodone, the Cognitive Behavioral-Analysis System of Psychotherapy, and Their Combination for the Treatment of Chronic Depression. M. B. Keller et al. en *New England Journal of Medicine*, vol. 342, n.º 20, págs. 1462-1470, mayo de 2000.

Treatment and Prevention of Depression. Steven Hollon, Michael Thase y John Markowitz en *Psychological Science in the Public Interest*, vol. 3, n.º 2, págs. 39-77, noviembre de 2002.

PACKS TEMÁTICOS

Minicolecciones de monografías
sobre temas científicos clave

EL CEREBRO

- El cerebro, hoy
- El cerebro
- Las neuronas
- Neuroglia

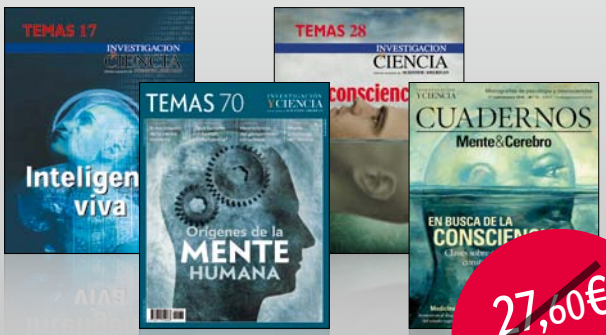
~~27,60€~~ **21,99€**

LENGUAJE HUMANO

- El lenguaje humano
- Lenguaje y comunicación
- Multilingüismo (SOLO DIGIRAL)

~~18,40€~~ **14,99€**

INTELIGENCIA Y COGNICIÓN



- Inteligencia viva
- La consciencia (SOLO DIGITAL)
- Orígenes de la mente humana
- En busca de la consciencia

~~27,60€~~ **21,99€**

PERCEPCIÓN

- Los cinco sentidos
- Ilusiones
- El mundo de los sentidos

~~20,70€~~ **15,99€**

Descubre estos y muchos otros packs temáticos en

www.investigacionyciencia.es/catalogo

Teléfono: 934 143 344 | administracion@investigacionyciencia.es

Prensa Científica, S.A.

PSICOTERAPIA Hoy por hoy, la psicoterapia mejor estudiada es la cognitivo-conductual. Mediante neuroimagen se averigua por qué ayuda a aliviar los trastornos depresivos en un gran número de pacientes

Tras el éxito de la terapia cognitivo-conductual

EMILY ANTHES

La vida de Anna* comenzó a descarrilar en 2005, cuando su marido, tras 30 años de convivencia, le anunció que se había enamorado de otra mujer «Nunca me imaginé que mi matrimonio fracasaría algún día», recuerda esta abogada jubilada, quien por aquella época vivía en Filadelfia. «La noticia me impactó.»

Unos meses después del inesperado acaecimiento, Anna ya no quería levantarse de la cama. Siempre estaba cansada y los pensamientos negativos la consumían: «No valgo para nada; lo he estropeado todo; es culpa mía». Necesitaba ayuda. Su primer terapeuta la aburría; además, los antidepresivos que le recetaba hacían que se sintiera todavía más agotada. Hasta que conoció a Cory Newman, profesor de psicología y director del Centro de Terapia Cognitiva de la Universidad de Pensilvania, quien utilizaba un método de terapia distinto. Anna aprendió a obsesionarse menos con los contratiempos y a conceder más crédito a sus triunfos. «Me ayudó mucho hablar con alguien que condujera mis pensamientos en una dirección más positiva», recuerda.

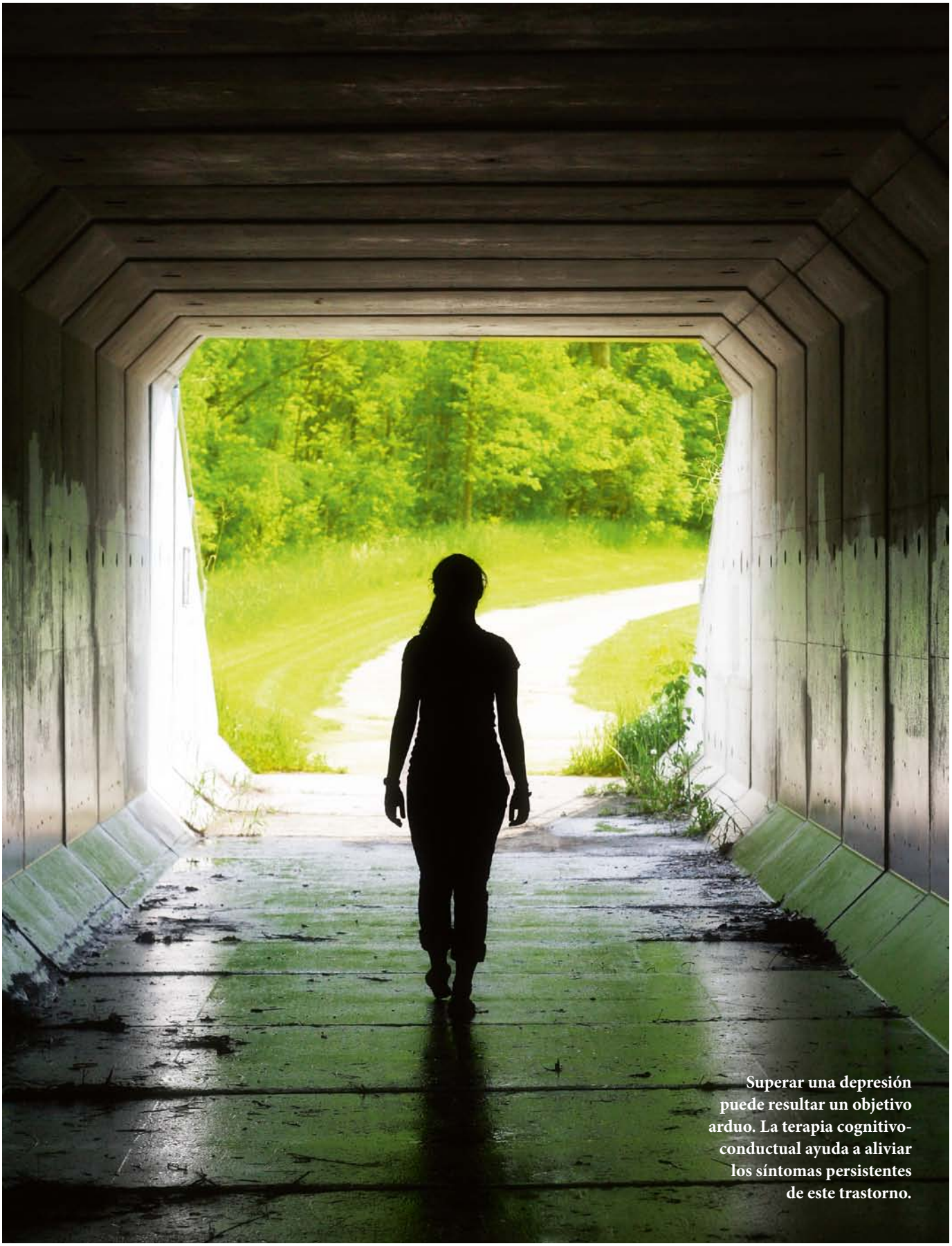
El objetivo de la terapia cognitivo-conductual (TCC) es ayudar al paciente a que identifique y transforme los patrones de pensamiento negativos y autodestructivos que presenta. Pese a que este método psicoterapéutico no funciona para todas las personas con depresión, numerosos estudios confirman los buenos resultados en el tratamiento de los trastornos depresivos. «La terapia cognitivo-conductual constituye una historia de éxito dentro la psicoterapia», sostiene Stefan Hofmann, psicólogo de la Universidad de Boston en Massachusetts.

Los antidepresivos suelen ser la primera elección en el tratamiento de la depresión. Se consideran un remedio rápido y barato. Sin embargo, los ensayos clínicos revelan que únicamente entre el 20 y el 40 por ciento de los pacientes superan el trastorno solo con el uso de fármacos. Se requiere combinar las terapias.

A pesar de que existen diversos métodos psicoterapéuticos, la investigación se ha centrado en el estudio de la terapia cognitivo-conductual. Un metaanálisis publicado en 2014 reveló que, dependiendo de cómo medían los científicos los datos obtenidos, entre el 40 y el 66 por ciento de los pacientes ya no cumplían los criterios para el diagnóstico de una depresión después de la terapia.

No obstante, los mecanismos que permiten que la TCC funcione permanecen en la sombra. Por una parte, la

* Nombres alterados por la redacción.



Superar una depresión puede resultar un objetivo arduo. La terapia cognitivo-conductual ayuda a aliviar los síntomas persistentes de este trastorno.

THINKSTOCK / JENAPHOTOGRAPHER

depresión es un trastorno complejo que se manifiesta de maneras muy diversas. Por otra, la TCC es polifacética. Entre otras técnicas, incluye sesiones de conversación, cuyo contenido varía de un terapeuta a otro y de un paciente al siguiente. Para conocer con detalle el modo en que dicha terapia influye en el cerebro se requieren estudios difíciles de llevar a la práctica y de costear. Hoy en día, los investigadores están empezando a reunir respuestas a partir de la psicología clínica y las técnicas de neuroimagen. Conocer más a fondo por qué este tratamiento funciona o fracasa en algunos pacientes podría contribuir a optimizarlo. «Si no comprendemos los ingredientes activos, será difícil mejorar el tratamiento», señala Daniel Strunk, de la Universidad estatal de Ohio en Columbus. «Pero si entendemos el mecanismo, quizá logremos adaptar la terapia a las características de cada paciente.»

La TCC abarca una serie de estrategias basadas en la premisa de que las personas con depresión presentan creencias excesivamente negativas, con frecuencia imprecisas, sobre sí mismas y el entorno. Esta psicoterapia se ha diseñado con el fin de que adquiera las habilidades que necesita para convertirse en su propio terapeuta a partir del análisis crítico de sus creencias negativas, señala Strunk. Dicho de otro modo, al corregir la manera de pensar, el paciente consigue superar la depresión.

A primera vista, los resultados respaldan la teoría. «Existen docenas de estudios que revelan que las personas tratadas con terapia cognitivo-conductual, una vez sus síntomas han disminuido, presentan menos pensamientos negativos», afirma Robert DeRubeis, de la Universidad de Pensilvania. Y añade: «Es tan fácil de demostrar como que la gravedad existe.»

El debate científico en torno a la TCC se centra en los mecanismos de la terapia. Las personas que han seguido un tratamiento con farmacoterapia combinada con alguna psicoterapia también exteriorizan más pensamientos positivos cuando se recuperan. ¿Logra la modificación del patrón de pensamiento la remisión del trastorno depresivo? ¿O la terapia alivia la depresión porque ayuda a que las personas construyan un vínculo con el terapeuta, de modo que el pensamiento positivo es consecuencia de la mejora de su salud mental?

El estudio de los mecanismos

Para abordar la cuestión, los investigadores han averiguado si el cambio en el pensamiento precede y predice la mejora de la salud mental. «Al finalizar el tratamiento, muchos aspectos mejoran», explica Strunk. «Lo que pretendemos es adentrarnos en el momento en que alguien experimenta un cambio positivo gracias a la terapia y tratar de entender qué es lo que se modifica en ese instante.»

La investigación que llevan a cabo DeRubeis y sus colaboradores ha revelado que muchos de los adultos depresivos que son tratados con terapia cognitivo-conductual experimentan «beneficios repentinos», es decir, una reducción notable de los síntomas entre una sesión terapéutica y la siguiente. Dichos cambios súbitos supusieron algo más de la mitad de la mejoría global de los pacientes a lo largo de la terapia.

Los historiales de la sesión terapéutica previa a ese cambio apuntan a que el pensamiento del afectado se reconduce más en ese momento que en otros episodios del tratamiento. «Los pacientes hablan de un cambio de mentalidad con relación a numerosos pensamientos negativos y exagerados con los que afrontaban antes su vida», apunta DeRubeis. El hecho de que comiencen a exteriorizar esas modificaciones cognitivas justo antes de que sus síntomas sufran una mejoría sugiere que alterar el estilo de razonamiento de una persona puede conducir per se a la recuperación.

También se ha comprobado que el aprendizaje de habilidades de afrontamiento constituye el camino más importante hacia el cambio cognitivo que proporciona la TCC. «La destreza central consiste en detectar los pensamientos en el momento en que el estado de ánimo presenta un giro hacia un humor negativo y estudiarlos con detenimiento», explica Strunk. En la TCC, los terapeutas acostumbran a pedir a los pacientes que controlen sus propios pensamientos. Anna ejercía de profesora voluntaria cuando inició la terapia. Con frecuencia com-

Se investiga por qué la terapia cognitivo-conductual surte efecto solo en algunas personas

En síntesis: Efectos cerebrales de la psicoterapia

1 Junto a los antidepresivos, médicos y psicólogos aconsejan la terapia cognitivo-conductual (TCC) para superar la depresión.

2 Según las investigaciones, la TCC ayuda a que los pacientes depresivos modifiquen sus pensamientos negativos y a que decrezcan los síntomas del trastorno.

3 Los mecanismos por los que esta psicoterapia resulta beneficiosa se desconocen todavía. Las primeras investigaciones sugieren que la TCC aumenta la actividad de la corteza prefrontal. Esta, a su vez, amortigua la actividad neuronal en la amígdala, área que facilita las emociones negativas.

paraba sus competencias como docente con las de otro voluntario, pensamientos que le hacían sentir que no encajaba. El terapeuta de Anna le pidió que describiese el trabajo que ella y el otro profesor llevaban a cabo durante las clases. «Cuando razoné sobre ello, me di cuenta de que ambos teníamos buenos y malos momentos», recuerda Anna. «Antes focalizaba mi atención en aspectos negativos de mí misma y en características positivas de la otra persona.»

La exabogada finalizó con éxito la terapia. Hoy, cuando le vuelven ese tipo de pensamientos, sabe identificarlos y examinarlos para determinar si está llegando a conclusiones poco realistas. «No es que no tenga más pensamientos negativos», confiesa, «pero ya no soy una víctima de ellos».

Strunk y sus colaboradores constatan que desarrollar habilidades de afrontamiento cognitivo disminuye los síntomas depresivos, a pesar de que las creencias negativas persistan. Una vez el sujeto ha aprendido esas destrezas, puede ponerlas en práctica en cualquier momento de su vida. Ello podría explicar por qué los beneficios de la TCC resultan duraderos incluso una vez finalizada la terapia, fenómeno que no se ha constatado con el tratamiento mediante antidepresivos. Tampoco existen muchos datos sobre si otras psicoterapias ejercen un efecto similar.

Algunos investigadores se han servido de los estudios mediante neuroimagen para comprender mejor los mecanismos que subyacen a la terapia cognitivo-conductual. Las personas depresivas suelen mostrar diferencias en dos sistemas cerebrales primarios: la corteza prefrontal, responsable de capacidades mentales complejas, como el autocontrol y la planificación, y el sistema límbico, que incluye la amígdala, involucrada en el procesamiento emocional. En sujetos sanos, la corteza prefrontal es capaz de inhibir la actividad de la amígdala, manteniendo el control de las emociones. Sin embargo, en numerosos individuos con depresión, la corteza prefrontal parece menos activa. «Las personas con depresión disponen de una amígdala que se podría describir como de disparador fácil», comenta Greg Siegle, neurocientífico de la Universidad de Pittsburgh en Pensilvania.

La TCC puede corregir esos problemas. En 2007, Siegle explicaba en un estudio llevado a cabo a partir de imágenes por resonancia magnética funcional (RMf) que los adultos con trastorno depresivo manifestaban una actividad neuronal elevada en la amígdala cuando realizaban una tarea emocional. Si se les pedía que resolvieran una actividad cognitiva, la activación en su corteza prefrontal dorsolateral descendía. A partir del seguimiento de nueve sujetos que habían participado durante 14 semanas en sesiones de terapia cognitivo-conductual halló que la situación se revertía casi por completo.

«Los datos obtenidos por neuroimagen resultan esperanzadores», señala Timothy Strauman, psicólogo de la Universidad Duke en Durham, quien ha obtenido resultados similares. «Obtuvimos los cambios que esperábamos.»

Los investigadores estiman que la TCC centrada en el control de los pensamientos reactiva la corteza prefrontal hipoactiva, proceso que, a su vez, ayuda a reducir la hiperactividad del sistema límbico. «La terapia cognitivo-conductual enseña al paciente a intervenir y sacar partido de la corteza prefrontal en lugar de dejar que las emociones se apoderen de él», detalla Siegle.

Con todo, los resultados deben considerarse con prudencia. No solo se altera la actividad de la corteza prefrontal y la amígdala en la depresión; tampoco son estas áreas las únicas sobre las que actúa la psicoterapia. De momento, los estudios son todavía escasos y, en ocasiones, contradictorios. «Mi postura al respecto es siempre prudente, pues no disponemos de suficientes estudios», indica Cynthia Fu, de la Universidad del Este de Londres. Según argumenta, existen entre tres y cuatro veces más estudios de neuroimagen relacionados con el uso de antidepresivos que con la psicoterapia. «Se trata de un campo de estudio nuevo, en el que los investigadores emplean actividades diferentes y llevan a cabo escáneres en momentos distintos. Esa diversidad puede conducir a una variedad de resultados.»

Preguntas y respuestas complejas

Del mismo modo que ocurre con la modificación de los pensamientos negativos, no está claro si las alteraciones neurológicas son causa o consecuencia de la recuperación. Con el fin averiguarlo, los científicos deben obtener neuroimágenes de los pacientes en repetidas ocasiones a lo largo de la terapia. En otras palabras, deben realizar un seguimiento de las alteraciones en la actividad cerebral y determinar si revelan una mejoría.

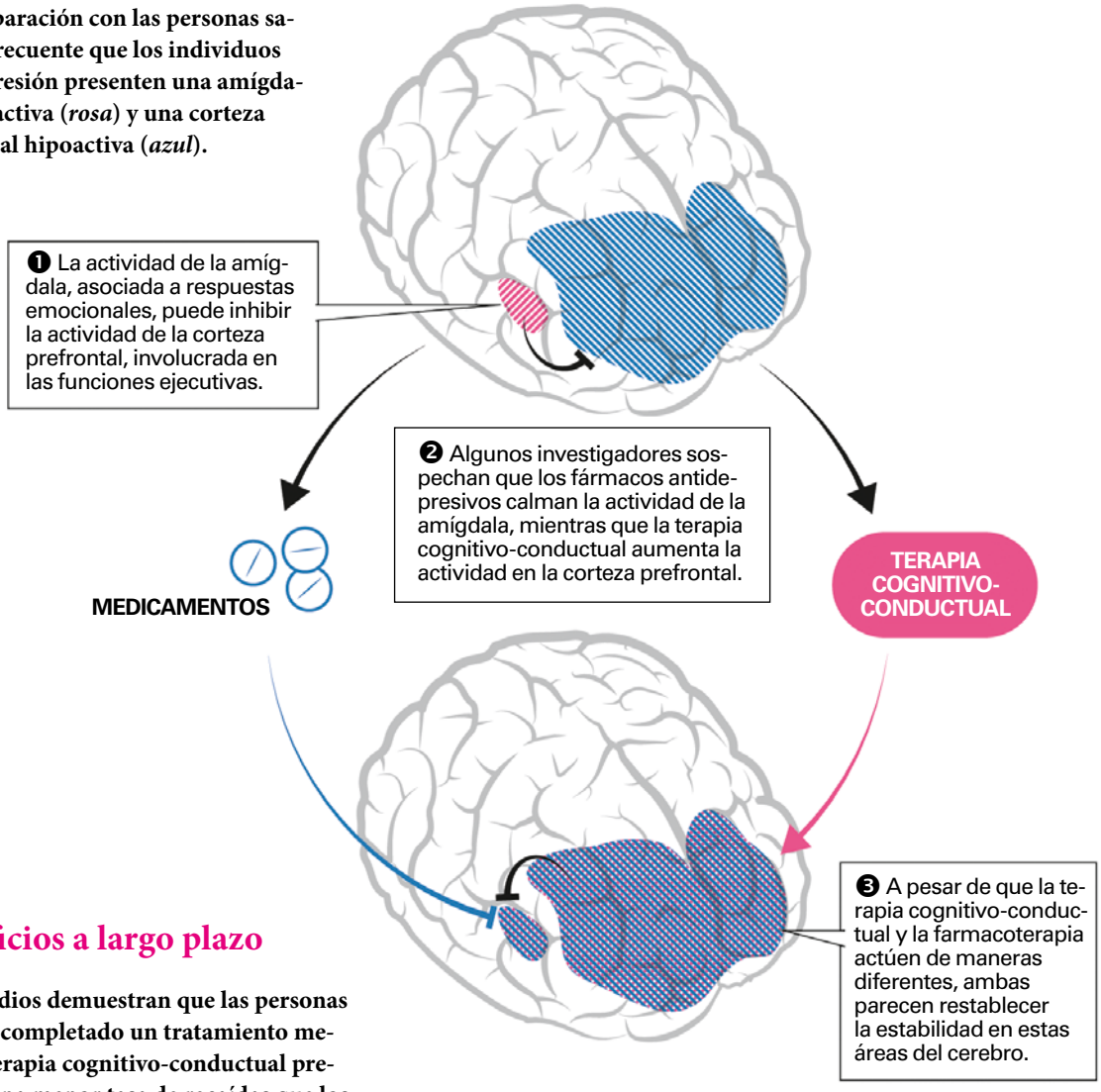
Ese tipo de investigaciones son caras, necesitan tiempo y resultan pesadas para los pacientes. Además, por regla general, los científicos afirman que puede ser más difícil estudiar la terapia cognitivo-conductual que los antidepresivos, puesto que en la primera existen más factores de sesgo: los terapeutas y las sesiones pueden variar ampliamente unos de otros. También resulta complicado administrar un placebo. Los científicos pueden comparar sujetos que participan en una TCC con otros a los que, de forma aleatoria, se han asignado al grupo de medicación o de placebo, o a una la lista de espera para recibir tratamiento. Asimismo, pueden emplear un grupo de control, cuyos miembros reciben consejos generales; sin embargo, resulta imposible controlar el estu-

LA AUTORA

Emily Anthes es periodista científica.

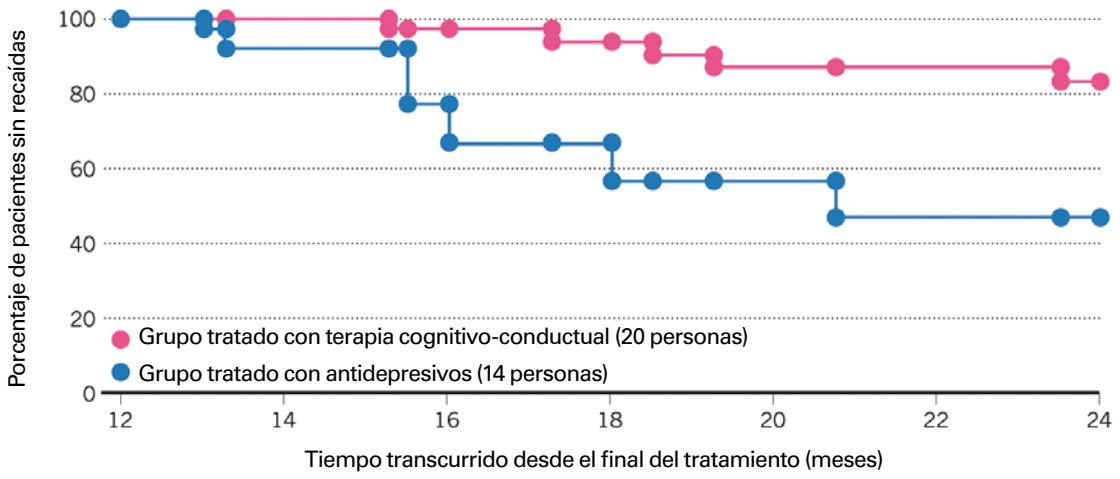
Comportamiento deseable

En comparación con las personas sanas, es frecuente que los individuos con depresión presenten una amígdala hiperactiva (*rosa*) y una corteza prefrontal hipoactiva (*azul*).



Beneficios a largo plazo

Los estudios demuestran que las personas que han completado un tratamiento mediante terapia cognitivo-conductual presentan una menor tasa de recaídas que los que dejan de tomar antidepresivos.



Fuente: Brains, REF. 6; gráfico, S. D. Hollon et al. en *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 62, págs. 417-411, 2005

dio por completo, puesto que los terapeutas saben qué participantes reciben cada tratamiento. Otro reto consiste en conseguir financiación. «Es como la lucha entre David y Goliat», describe Strunk. «Existen compañías farmacéuticas que producen antidepresivos y están involucradas en los estudios, los cuales disponen de una financiación considerable.»

En la actualidad, los investigadores se preguntan por qué la TCC funciona solo en algunas personas. La respuesta les permitiría identificar a aquellos sujetos que podrían responder mejor al tratamiento. «Se llevan a cabo muchas pruebas de ensayo y error», admite Lena Quilty, psicóloga del Centro de Adicciones y Salud Mental en Toronto. Cada tratamiento fallido puede provocar que la persona sufra más y que, con ello, aumente el coste de la atención médica necesaria para su recuperación.

Con todo, factores clínicos y demográficos parecen predecir si una persona responderá al tratamiento farmacológico o a la terapia cognitivo-conductual. En los sujetos con trastorno de personalidad comórbido a la depresión, los antidepresivos suelen obtener mejor resultado que la TCC. En cambio, las personas casadas parecen beneficiarse más de la psicoterapia que de la medicación.

Los expertos han comenzado a buscar patrones de actividad cerebral que permitan identificar en qué grado responde un sujeto a la terapia cognitivo-conductual. En un estudio publicado en 2013, la neuróloga Helen Mayberg, junto con sus colaboradores de la Universidad Emory, midió el metabolismo de la glucosa en el cerebro de 82 adultos con depresión mediante tomografía por emisión de positrones. Repartieron, de forma aleatoria, a los participantes en diversos grupos: unos recibían tratamiento, bien TCC, bien antidepresivos de tipo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, durante 12 semanas. Las personas con un elevado nivel de actividad en la ínsula anterior derecha (región cerebral que comunica la amígdala y la corteza prefrontal) respondían mejor a los fármacos.

Aún no se conoce el porqué. «La red cerebral que falla en la depresión es dinámica», apunta Mayberg. «Dichos sistemas se alteran de diferente manera en los sujetos que responden a distintos tratamientos.» La TCC puede ayudar a reparar algunos problemas, mientras que los medicamentos contribuyen a resolver otros.

Las técnicas de neuroimagen todavía no resultan una herramienta práctica para identificar la mejor opción de tratamiento, por lo que los científicos trabajan en otros enfoques. En 2011, Siegle y sus colaboradores confirmaron que se puede usar la pupila del ojo como «ventana» al cerebro. Mostraron palabras negativas a adultos con depresión; observaron que los sujetos a los que las pupilas apenas se les dilataban presentaban una actividad neuronal reducida en algunas áreas de la corteza prefrontal. Al parecer, estos pacientes se beneficiarían más de la TCC que los individuos que manifestaban una mayor dilatación pupilar.

En la práctica, deben considerarse numerosos factores, incluido el estado civil de la persona, su actividad cerebral y la genética, si se quiere diseñar tratamientos personalizados y adecuados. Un pequeño número de investigaciones señala que los individuos con secuencias genéticas determinadas presentan mayor probabilidad de responder a la TCC que otros.

Es probable que los científicos deban ampliar sus conocimientos acerca de la depresión, en todas sus formas y manifestaciones, antes de poder comprender cómo actúa la terapia cognitivo-conductual y quién puede beneficiarse de ella. Strauman se muestra optimista respecto a la proliferación de colaboraciones entre neurocientíficos y psicólogos clínicos. «Por fin estamos en el núcleo de la cuestión, donde la complejidad de nuestro pensamiento encaja con la complejidad del trastorno», concluye. ★

Artículo original publicado en *Nature*, vol. 515, págs. 185-187, 2014
Traducido con el permiso de Macmillan Publishers Ltd.
© 2014
Con la colaboración de nature

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 74

PARA SABER MÁS

Neural correlates of emotional processing in depression: changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. M. Ritchey et al. en *Journal of Psychiatric Research*, vol. 45, págs. 577-587, 2011.

Toward a neuroimaging treatment selection biomarker for major depressive disorder. C. L. McGrath et al. en *JAMA Psychiatry*, vol. 70, págs. 821-829, 2013.

The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. P. Cuijpers et al. en *Journal of Affective Disorders*, vol. 159, págs. 118-126, 2014.

What changes in cognitive therapy for depression? An examination of cognitive therapy skills and maladaptive beliefs. A. Adler, D. R. Strunk y R. H. Fazio en *Behavior Therapy*, vol. 46, págs. 96-109, 2015.

EN NUESTRO ARCHIVO

Neurobiología de la depresión. Charles B. Nemeroff en *IyC*, agosto de 1998.

PENSAMIENTO Las personas con depresión y ansiedad suelen sentirse estancadas. La terapia metacognitiva los ayuda a reconducir los pensamientos

Terapia metacognitiva contra la depresión

CHRISTIANE GELITZ

ISTOCK / YULKAPOPKOVA

Se propone una tarea abstracta: piense sobre cómo reflexiona acerca de sus pensamientos. Este objeto de estudio tan difícil de abordar se denomina metacognición y es el campo de estudio de Adrian Wells, profesor de psicopatología en la Universidad de Manchester.

El aspecto de este psicólogo británico de tez pálida y con gafas sin montura sobre la nariz recuerda a un distinguido burócrata antes que a un «cazador» de pensamientos abstractos. El origen de su interés por la peculiar «presa» lo desveló en mayo de 2015 en el Congreso mundial de terapias cognitivas que se celebraba en Boston. «En los años ochenta tuve la suerte de trabajar junto con Aaron T. Beck, fundador de la terapia cognitiva», explicó. Durante esa experiencia se percató de que faltaba una conexión entre la psicología cognitiva y su práctica; a su entender, el concepto de intervención no se basaba en un conocimiento hondo de los procesos cognitivos. Esa percepción impulsó la idea de un modelo metacognitivo del trastorno con el que tender un puente entre ambas disciplinas.

Según define Wells, las metacogniciones abarcan, por un lado, las creencias sobre nuestros pensamientos, y por otro, las estrategias que empleamos para manejarlas. Siguiendo su concepción básica, los trastornos psicológicos se desarrollan cuando las metacogniciones son erróneas e inflexibles. Dicho de otro modo, cuando el interruptor mental se encalla en una situación problemática.

A mediados de los años noventa, Wells desarrolló la terapia metacognitiva (TMC) a partir de esta idea. En un primer momento, este método terapéutico iba dirigido a tratar los problemas de depresión y ansiedad. Desde su planteamiento, el núcleo común en ambos trastornos conforma el síndrome cognitivo atencional (*cognitive attentional sindrome*), el cual se debe a un error al focalizar la atención. Los afectados recurren una y otra vez a problemas pasados o próximos: cavilan constantemente, no cesan de preocuparse o tratan de reprimir en vano los pensamientos sobre un daño inminente o una derrota pasada. Según Wells, el origen de este estado mental persistente se halla en las metacogniciones («Si continúo dándole vueltas al problema, quizá pueda resolverlo»).

A diferencia del modelo clásico de terapia cognitiva conductual, la TMC no considera las preocupaciones concretas y los pensamientos recurrentes como responsables del malestar psicológico, sino el modo en el que los manejamos, es decir, las estrategias cognitivas que brotan de nuestras creencias. Wells incluso advierte que los métodos cognitivo-conductuales, como debatir y evaluar los pensamientos automáticos, no son solo inútiles; podrían incluso estar reforzando el error en la focalización de la atención. Mientras el terapeuta cognitivo-conductual pregunta a sus pacientes «¿Qué pruebas tiene para estar convencido de ser un fracasado?», el terapeuta metacognitivo cuestiona: «¿De qué le sirve analizar sus fracasos?»

Ejercicios de relajación para la psique

La metacognición consiste en alcanzar un estado de consciencia plena de distanciamiento (*detached mindfulness*). Existen tres métodos para lograrlo. El primero exige un entrenamiento atencional que ayuda a apartar el foco de atención de los pensamientos y sentimientos perjudiciales a la vez que contribuye a un control cognitivo flexible. Con este objetivo se indica al paciente que se fije en los sonidos que podría escuchar en un determinado lugar (atención selectiva). A continuación, debe alternar mentalmente entre diferentes sonidos y lugares (flexibilidad de la atención). Al final, se le pide que perciba tantos sonidos en tantos lugares como le sea posible y de manera simultánea (atención dividida). La duración aproximada del entrenamiento es de dos sesiones diarias, de unos doce minutos cada una, durante cuatro semanas.

El segundo método se asemeja al entrenamiento de consciencia plena: el paciente debe interpretar los pensamientos y sentimientos negativos como simples estímulos internos, es decir, sin valorarlos, de modo que atenúa su influencia. De esta manera, la creencia «soy un fracasado» se transforma en la convicción «tengo pensamientos de ser un fracasado». Para conseguirlo, el paciente practica ejercicios en los que imagina que sus pensamientos son nubes, las cuales no puede controlar, pero sí dejarlas pasar.

El tercer y último método consiste en modificar los «metapensamientos» problemáticos. Este proceso recibe el nombre de reestructuración cognitiva. El sujeto pone a prueba sus creencias en una situación real (experimento conductual) o aprende a examinar sus expectativas a través de un diálogo socrático con el terapeuta. Por ejemplo, el terapeuta podría preguntar a un paciente con trastorno de ansiedad generalizada que constantemente se está preparando para posibles eventualidades: «¿Bajo qué circunstancias te sentirías seguro al cien por cien?».

Ahora bien, los dos últimos métodos constituyen, asimismo, la piedra angular de la terapia cognitiva conductual, la cual emplea diversas intervenciones. «Todas ellas comprueban la flexibilidad con la que un paciente puede adaptar sus pensamientos y su conducta», indica el psicólogo Keith Dobson, de la Universidad de Calgary.

En síntesis: Terapia de tercera generación

1 La terapia metacognitiva (TMC), junto con el procedimiento basado en la consciencia plena, pertenece a la tercera generación de la terapia conductual. Adrian Wells, de la Universidad de Manchester, desarrolló la TMC a mediados de los años noventa para tratar los trastornos de ansiedad y depresión.

2 A partir de tres métodos, los pacientes aprenden a dirigir su atención de manera flexible y a salir del círculo vicioso de sus preocupaciones y cavilaciones.

3 Se está estudiando el uso de la TMC para tratar otras psicopatologías, entre ellas, la esquizofrenia, el trastorno por estrés postraumático, las alteraciones del sueño y los trastornos de la conducta alimentaria.

LA AUTORA

Christiane Gelitz es psicóloga y directora de redacción de *Gehirn und Geist*, edición alemana de *Mente y Cerebro*.

¿Cómo se miden los metapensamientos?

El cuestionario MQ-30 (por sus siglas de *Metacognitions Questionnaire*), creado por Adrian Wells, de la Universidad de Manchester y artífice de la terapia metacognitiva, junto con Samantha Cartwright-Hatton, de la Universidad de Sussex, presenta 30 metacogniciones problemáticas que el usuario debe valorar en una escala del 1 («no estoy de acuerdo») al 4 («completamente de acuerdo»). El MQ-30 clasifica las respuestas en cinco categorías:

1. Confianza cognitiva
Ejemplo: **«No confío en absoluto en mi memoria.»**

2. Creencias positivas
Ejemplo: **«Preocuparme me ayuda a ordenar mis pensamientos.»**

3. Autoconsciencia cognitiva
Ejemplo: **«Siempre soy consciente de mis pensamientos.»**

4. Creencias negativas
Ejemplo: **«Cuando comienzo a preocuparme no puedo parar.»**

5. Necesidad de controlar los pensamientos
Ejemplo: **«Debo tener bajo control mis pensamientos en todo momento.»**

Behaviour Research and Therapy, vol. 42, págs. 385-396, 2004

La terapia cognitiva conductual se basa en el supuesto de que en los trastornos psicológicos aparecen errores cognitivos rígidos, cuya corrección beneficia al paciente. «En cierto modo, la terapia cognitivo-conductual siempre ha incluido elementos metacognitivos», explica Dobson. Al inicio de la terapia, los pacientes suelen anotar en un diario personal sus pensamientos, sentimientos y comportamiento con el fin de observarlos. En muchos casos, ese ejercicio ya repercute en la conducta. A través del denominado análisis conductual, paciente y terapeuta identifican los pensamientos relacionados con el trastorno, los cuales evaluarán a lo largo de la terapia. Si un terapeuta conductual busca metacogniciones en ese proceso, el paciente no tiene por qué plantearse que detrás de ese interés se esconde otro modelo teórico.

Al parecer, Wells no ha descubierto nada nuevo: los terapeutas cognitivos se ocupan de los pensamientos problemáticos de sus pacientes; también se interesan por los pensamientos que giran en torno a lo que se piensa. De hecho, el miedo al miedo incluso forma parte de los criterios diagnósticos de las fobias. Desde hace tiempo, los terapeutas conductuales consideran ese «metamiedo» la clave del trastorno, puesto que bloquea la confrontación del individuo con sus miedos.

Por todo ello, no resulta extraño que la terapia metacognitiva de Wells no haya protagonizado grandes titulares, como los que sí propició en su día el entrenamiento de consciencia plena, que incluye la terapia cognitiva conductual de tercera generación. El modelo terapéutico de segunda generación, con métodos como la confrontación con los propios miedos, fundaron los inicios de la terapia conductual a nivel teórico. En la psicoterapia de tercera generación, los pacientes aprenden a desarrollar sus habilidades metacognitivas, es decir, a controlar su manera de pensar o a tener un dominio interno de sí mismos.

Con todo, no importa tanto averiguar si la terapia metacognitiva aporta algún elemento genuinamente novedoso como saber si es efectiva. Y si funciona incluso mejor que la terapia conductual clásica, señala Wells. Los psicólogos clínicos de las universidades de Copenhague y Ámsterdam analizaron en 2014 los resultados de nueve estudios controlados sobre el efecto de la TMC en los trastornos de ansiedad y depresión. Tal y como se esperaba, el método terapéutico disminuía los metapensamientos negativos. La magnitud del efecto (medida para cuantificar la efectividad de una intervención) se situaba casi en uno, y en comparación con el grupo de control de la forma estándar de la terapia cognitiva conductual, incluso en 1,8 (un valor de 0,8 se considera elevado). Los autores admiten que el número reducido de participantes, unos 400, no permite extraer conclusiones fiables. En otros estudios sobre la terapia faltó el grupo de control o se usaron muestras reducidas de sujetos.

Wells y sus colaboradores pretenden aplicar el concepto de la metacognición a otros cuadros patológicos. En el trastorno de estrés postraumático, el procedimiento metacognitivo varía de la técnica de exposición estándar. Mientras que esta requiere una confrontación del paciente con el trauma, la primera la emplea evitando esa desagradable experiencia. La terapia metacognitiva sostiene que la atención focalizada de manera errónea mantiene el trastorno: el afectado aún se siente en peligro debido a sus metapensamientos negativos («Si me mantengo alerta, me preparo mejor para las amenazas»); al mismo tiempo trata de reprimir los recuerdos tortuosos. De este modo, surgen las típicas «intrusiones», es decir, recuerdos intensos y alarmantes que emergen durante el sueño en forma de pesadillas, y durante la vigilia, en forma de retrospectivas.

Reestructurar en lugar de confrontar

Con ayuda de la TMC, el paciente debe redirigir su atención hacia estímulos inocuos y percibir sus recuerdos como tal, sin dejar que le superen. También debe cuestionar sus creencias (por ejemplo, «debo permanecer alerta»). Los primeros estudios evaluativos de esta técnica usan de nuevo muestras reducidas de sujetos. En 2015, el propio Wells comparó los efectos de la TMC con los de la terapia de exposición. Concluyó que ambas resultan

efectivas, aunque en la TMC los efectos aparecen con más rapidez y son mayores que en la terapia de exposición.

Las metacogniciones también desempeñan un papel importante en las adicciones, afirma el psicólogo. Las creencias como «fumar me ayuda a concentrarme» pueden despertar expectativas positivas y reforzar el deseo de consumir tabaco. Pensamientos como «tras la primera copa es difícil parar» comportan que la conducta se repita. Tales profecías autocumplidas también influyen en los trastornos del sueño: si el paciente está convencido de que su estado de ánimo y rendimiento se verán afectados al día siguiente por haber dormido mal, esos pensamientos le alteran, por lo que permanece despierto durante más tiempo. Las metacogniciones pueden contribuir a que un trastorno no mejore o, incluso, que empeore. En los trastornos de la conducta alimentaria también se dan este tipo de pensamientos erróneos, según informaron los psicólogos dirigidos por Roger Hagen, de la Universidad de Trondheim, en 2015. Los investigadores calcularon estadísticamente la gravedad de los síntomas en mujeres anoréxicas y bulímicas a partir de la consolidación de sus metacogniciones negativas, sin tener que preguntarles acerca de sus hábitos alimentarios. La necesidad de controlar los propios pensamientos presentaba una mayor relación con la conducta alimentaria alterada.

No nos enferman nuestras preocupaciones y cavilaciones *per se*, sino el modo en que las manejamos

Mientras los científicos desarrollan los primeros modelos terapéuticos metacognitivos para los trastornos mencionados, el entrenamiento metacognitivo para pacientes psicóticos ya está en fase de prueba. Steffen Moritz y sus colaboradores de la Clínica Universitaria de Hamburgo-Eppendorf ofrecen en su página web un manual de terapia en 33 idiomas. Los resultados de estudios aleatorizados sugieren que el entrenamiento acelera el éxito terapéutico, según comprobaron en 2012. En una psicosis, las metacogniciones contribuyen a que los enfermos tergiversen sus interpretaciones paranoides de los acontecimientos —en principio inocuos— y de las que están subjetivamente seguros. En el primer módulo del entrenamiento aprenden a buscar diversas explicaciones para un mismo suceso y a comprender cómo influyen sobre su estado y comportamiento.

Equipos de Francia, Polonia y China demostraron en 2015 que un entrenamiento de este tipo aumenta la consciencia de la enfermedad, percepción que suele faltar en las psicosis agudas.

A pesar de los primeros éxitos en otros trastornos, no está ni mucho menos claro que este método psicoterapéutico relativamente joven sea efectivo en los trastornos de ansiedad y depresión; por ello, los expertos proponen limitar los ámbitos de aplicación. Stefan Uhlmann y Jürgen Hoyer, psicólogos de la Universidad de Dresde, ponen en duda que el entrenamiento atencional y de consciencia plena sea «practicable» en episodios depresivos graves.

En opinión de Dobson, otra cuestión desempeña un papel más importante en la elección del método terapéutico: el objetivo que persigue. Las terapias cognitivas que buscan la transformación de pensamientos y metapensamientos serían más adecuadas para los pacientes con crisis agudas, señala. Por el contrario, un procedimiento dirigido a promover la aceptación resultaría más exitoso en los trastornos psicológicos crónicos, en los que el sujeto debe aprender a vivir con algunos de sus problemas. Menos relevante sería cómo procede el terapeuta en la consecución de dicha meta, ya que si el paciente experimenta con éxito nuevas formas de comportarse en su vida cotidiana, sus convicciones se transforman del mismo modo que lo harían con el diálogo socrático. Al fin y al cabo, el entrenamiento conductual y la terapia cognitiva logran el mismo efecto.

El mérito de Wells estriba en que ha observado el ámbito de las metacogniciones de manera separada y ha añadido el entrenamiento de la atención al saco de las herramientas terapéuticas. No obstante, aún debe demostrarse si su método resulta efectivo y de qué manera. En un futuro, los estudios evaluativos deberían diferenciar entre los principios básicos de cada terapia para ayudar a resolver uno de los grandes enigmas aún pendientes en la tercera generación de la terapia conductual: ¿qué métodos funcionan y por qué? Precisamente esa pregunta llevó a Wells a desarrollar un modelo terapéutico propio durante su etapa de formación. ★

PARA SABER MÁS

The science of CBT: Toward a metacognitive model of change. K. S. Dobson en *Behavior Therapy*, vol. 44, págs. 224-227, 2013.

The efficacy of metacognitive therapy for anxiety and depression: A meta-analytic review. N. Normann et al. en *Depression and Anxiety*, vol. 31, págs. 402-411, 2014.

Metacognitive therapy versus prolonged exposure in adults with chronic post-traumatic stress disorder: A parallel randomized controlled trial. A. Wells et al. en *Cognitive Therapy and Research*, vol. 39, págs. 70-80, 2015.

EN NUESTRO ARCHIVO

La meditación de consciencia plena. André Christophe en *MyC* n.º 59, 2013.

Metacognición: el poder de la reflexión. Stephen M. Fleming en *MyC* n.º 75, 2015.

NEUROCIRUGÍA La estimulación cerebral profunda se presenta como un tratamiento para la depresión que no responde a las terapias actuales. Los electrodos actúan como un marcapasos cerebral que regula las emociones alteradas

Neuromodulación contra la depresión resistente

CRISTINA V. TORRES DÍAZ, JUAN A. BARCIA, JUAN J. LÓPEZ-IBOR Y ANDRÉS M. LOZANO

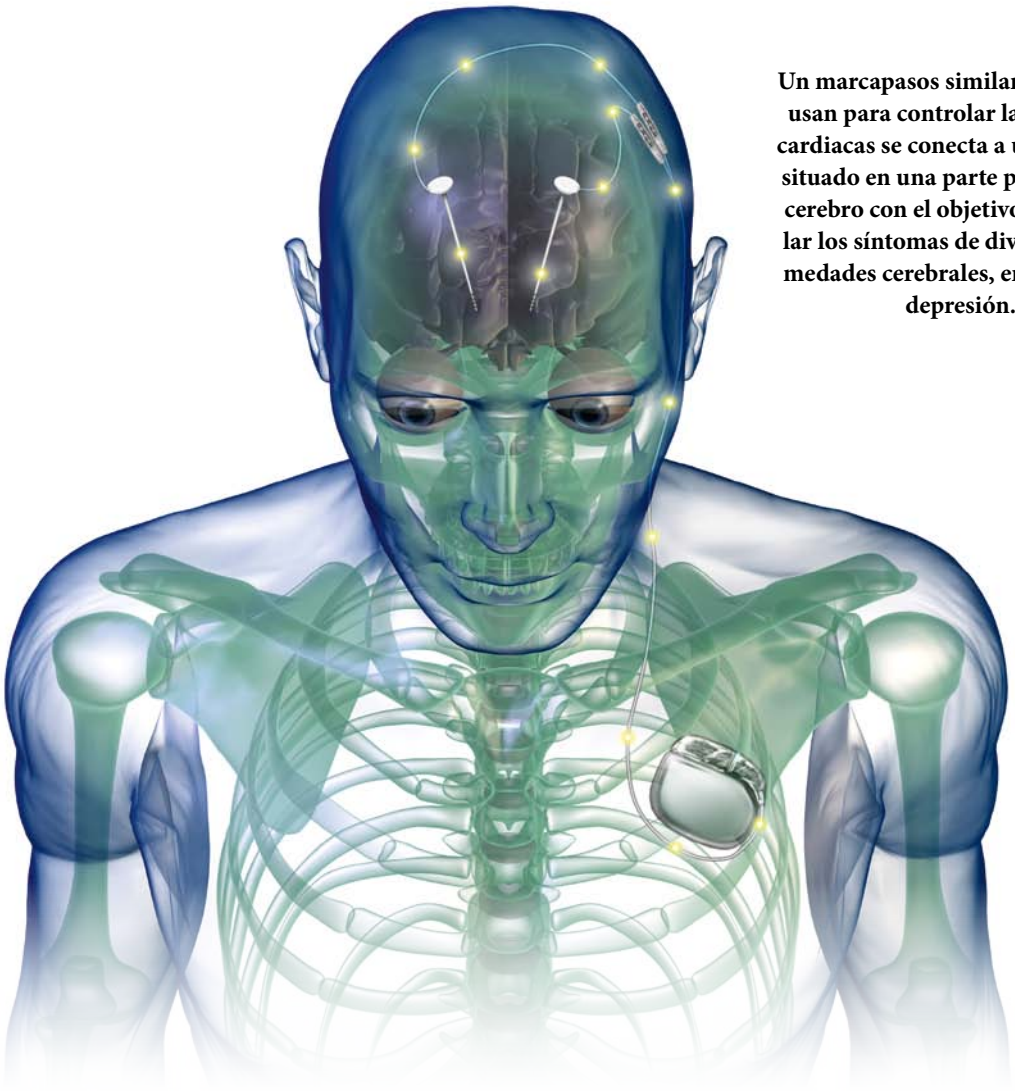
El sufrimiento que produce una depresión es a veces inconmensurable. Quienes la padecen atestiguan que no puede compararse a ninguna otra experiencia: ni a los dolores de un parto ni a las algias producidas por lesiones de un plexo nervioso ni a cosa parecida. A ello se suma que el padecimiento y la discapacidad de una depresión no poseen, ni para el que la padece ni para su entorno, sentido alguno.

El dolor de tibia tras una fractura, el articular de la artritis reumatoide o la migraña pueden explicarse por sus causas. En una enfermedad que se caracteriza por el sufrimiento en estado puro y sin sentido, ese tipo de explicaciones no funcionan. Aun así, no es extraño que, en su mejor voluntad, allegados y amigos insistan a la persona deprimida a que se divierta, a que recupere la vitalidad perdida. Lo único que consiguen con ello es acrecentar el sufrimiento.

Desde hace decenios existen tratamientos para los trastornos depresivos, sean del tipo que sean. La farmacología es la base de la mayor parte de las indicaciones, pero también se cuenta con técnicas psicológicas de diversa naturaleza: unas destinadas a evitar las situaciones estresantes o a aumentar la capacidad de afrontarlas, otras biológicas, como la privación de sueño, la fototerapia o la estimulación magnética transcraneal. A través de una o con la combinación de varias de ellas, la mayoría de los pacientes se recuperan antes o después.

No obstante, mecanismos neurotóxicos como los que se presentan en otras enfermedades (entre ellas, los trastornos neurodegenerativos precedidos durante un tiempo por una sintomatología depresiva) impiden que la afirmación anterior se mantenga en todo su alcance. En cambio, resulta frecuente que un psiquiatra refiera pacientes que, tras años de sufrimiento, se han recuperado «como por encanto». Hace casi cien años, antes de que hubiera tratamientos eficaces, se describieron casos de personas que tras tres, cuatro o más decenios de internamiento en un hospital psiquiátrico, un buen día amanecieron estables, pidieron el alta médica y fueron capaces de reanudar una vida normal.

Con todo, ciertas depresiones se mantienen resistentes a los tratamientos. La tasa de remisión después de dos terapias sucesivas se halla entre el 50 y el 55 por



Un marcapasos similar a los que se usan para controlar las arritmias cardiacas se conecta a un electrodo situado en una parte profunda del cerebro con el objetivo de controlar los síntomas de diversas enfermedades cerebrales, entre ellas, la depresión.

ISTOCKPHOTO / SHUMPC

ciento, siendo la probabilidad de remisión tras un tercer o cuarto intento de tratamiento mucho menor (menos del 25 por ciento). En tales casos puede recurrirse a la cirugía psiquiátrica. Esta posee una larga historia de hallazgos casuales y sinsabores por mala utilización, aunque también de éxitos notables. En los pocos centros sanitarios en los que se mantuvo la psicocirugía lesional durante el último cuarto del siglo XX, se obtuvieron buenos resultados y tasas bajas de efectos secundarios en el trastorno obsesivo compulsivo, la depresión y el dolor.

Ahora, la estimulación cerebral profunda (ECP), una técnica reciente de neurocirugía funcional, logra mejorías en estados previamente alterados, en especial en trastornos del movimiento y en la enfermedad de Parkinson. En España, el grupo de Rafael García de Sola, en el Hospital de la Princesa de Madrid, utilizó ECP como tratamiento de la agresividad en 2008. Recientemente, las indicaciones de dicha técnica se están ampliando, ya que ha demostrado ser una terapia eficaz y segura para cierto tipo de trastornos psiquiátricos y neurológicos.

¿Existe en el cerebro un lugar para la depresión?

En los últimos años, las técnicas de neuroimagen funcional han puesto de manifiesto alteraciones en áreas cerebrales concretas, dato que se ha considerado a la hora de aplicar técnicas de ECP. Numerosos hallazgos a través de técnicas neurofisiológicas (analizan los potenciales eléctricos generados por la actividad neuronal) o de neuroimagen (miden el flujo sanguíneo o el consumo de glucosa en distintas regiones) han apuntado hacia una disminución de actividad en áreas de los lóbulos frontales en los deprimidos. Si bien ese decremento ya se aprecia cuando el cerebro del sujeto se halla en reposo, se manifiesta de forma más notable si el individuo se encuentra resolviendo alguna tarea que necesite de la activación de los lóbulos frontales.

Ello no significa, empero, que la depresión «se localice» en los lóbulos frontales; lo que sucede es que en esta enfermedad, determinadas funciones no se ejecutan de manera adecuada. (Tampoco la marcha «se localiza» en la rodilla ni en otra articulación de los miembros inferiores, si bien todas ellas son necesarias para que podamos caminar. Pero la tentación de ubicar funciones en lugares

concretos del cuerpo es casi insuperable. Tras morir el gran bailarín y coreógrafo Nijinsky, el médico le extrajo los tobillos durante la autopsia para saber cuál era el secreto de su danza.)

El cerebro funciona como un conjunto en el que poblaciones de neuronas activan o inhiben a otras a través de circuitos, que cada vez se conocen mejor gracias a las nuevas técnicas y la investigación. Helen Mayberg, de la Universidad de Emory, comenzó a trabajar en la identificación de estructuras cerebrales que se activan en la depresión. Mediante la tomografía de emisión por positrones (TEP, método que identifica qué zonas cerebrales consumen más glucosa en un período determinado) observó que en los pacientes depresivos que se curaban disminuía la actividad en el área 25 de Brodmann, región del encéfalo alojada en la parte más medial, así como en la zona anterior y basal del cíngulo, estructura situada alrededor del cuerpo calloso. Como el área 25 se halla debajo de la rodilla del cuerpo calloso, recibe el nombre de corteza subgenual. Mayberg estudió, asimismo, a un grupo de voluntarios sanos a los que provocó sentimientos de tristeza a través del recuerdo de episodios negativos de su vida o con imágenes dramáticas. Mediante TEP observó que se producía una activación aguda del área 25 de Brodmann.

Apagar la actividad del área 25

Uno de los autores (Lozano) planteó a Mayberg la posibilidad de modular el área 25 mediante una intervención quirúrgica a fin de tratar depresiones resistentes a otros tipos de terapéutica. El equipo de Lozano disponía de una amplia experiencia en la modulación de otras regiones del cerebro para tratar enfermedades neurológicas, entre ellas, la de Parkinson o el dolor.

Ya en el siglo pasado se empezó con las intervenciones quirúrgicas en pacientes psiquiátricos. Estaban basadas en los experimentos con animales, a los que se lesionaba ciertas áreas del encéfalo, tras lo que se observaba una mejoría sintomática de la agresividad. La cirugía mediante lesión de una región cerebral concreta se ha usado de forma profusa en humanos para el tratamiento de algunas enfermedades neurológicas (la de Parkinson y el temblor esencial, entre ellas).

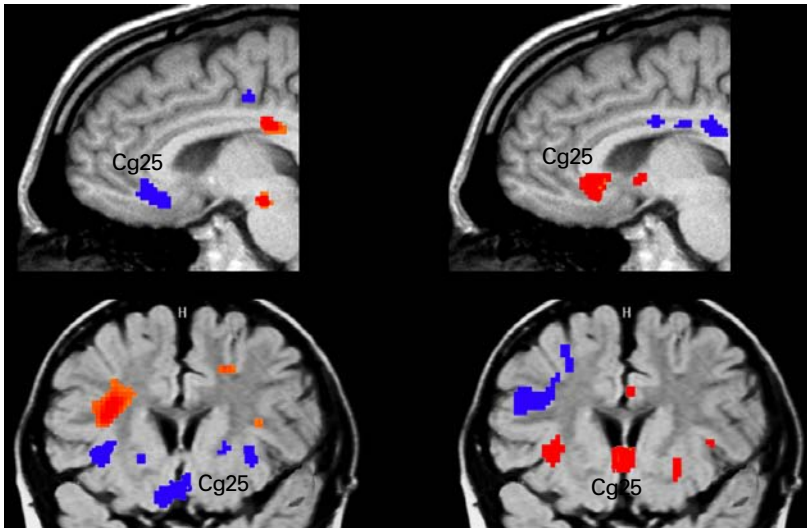
Sin embargo, el descubrimiento de que la estimulación, a unas frecuencias determinadas, conlleva el mismo efecto que las lesiones cerebrales que se provocaban antiguamente ha contribuido a que el uso de la ECP se extienda hasta el punto de sustituir a las lesiones como método terapéutico. Con una ventaja: el efecto de la estimulación profunda cerebral puede ajustarse mejor gracias al cambio de la frecuencia o la intensidad, o incluso activando electrodos diferentes dentro del sistema implantado. Ello permite un tratamiento individualizado, y por ende más eficaz. Por otro lado, ante posibles efectos adversos puede apagarse y retirarse la estimulación; es decir, las consecuencias negativas son

En síntesis: Una terapia esperanzadora

1 Los avances científicos en neuroimagen, neuromodulación y técnica quirúrgica han propulsado la investigación de tratamientos innovadores para patologías resistentes, como la depresión.

2 La aplicación de corriente eléctrica a una zona concreta del cerebro alivia los síntomas depresivos en pacientes refractarios a los tratamientos al uso.

3 Esa modificación física, aunque reversible, del cerebro desempeña un efecto sobre el funcionamiento de la mente capaz de liberar del sufrimiento emocional.



Las imágenes de tomografía por emisión de positrones muestran cómo en los individuos que se curan de la depresión disminuye el metabolismo en el área 25 de Brodmann *(dos imágenes de la izquierda)*. Las tonalidades azules en el área 25 indican un metabolismo adecuado en esa área. En cambio, el metabolismo aumenta en los sujetos que son sometidos a estímulos tristes (*derecha*). Las tonalidades en rojo revelan un hipermetabolismo en dicha región.

reversibles, al contrario de lo que ocurría con el método de las lesiones.

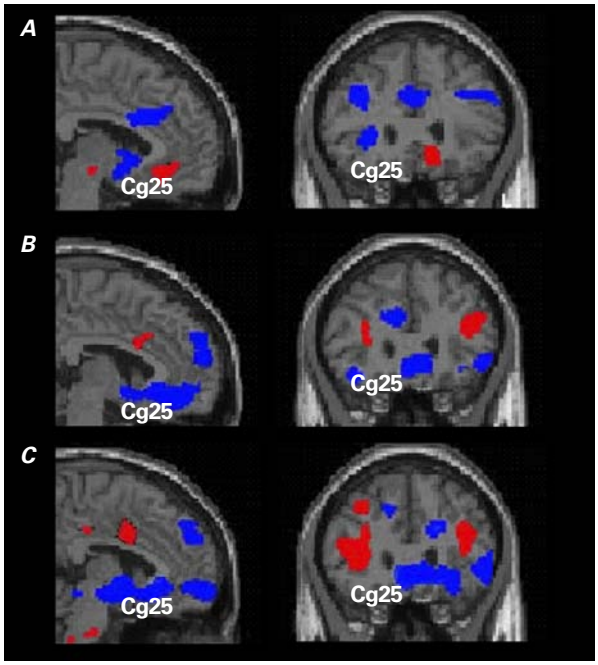
Intervención quirúrgica

La operación se desarrolla con el paciente despierto bajo anestesia local de la piel (el cráneo, la duramadre en el punto de acceso, y el cerebro no experimentan dolor). Al introducir los electrodos en el área subgenual y practicar una estimulación de prueba, algunas personas indican de manera espontánea que notan un aumento de la consciencia interoceptiva, una sensación de intensa calma, quietud o liberación, así como una disipación de síntomas viscerales y una resolución del «dolor», el vacío, el terror o la pesadez mental. De 10 a 15 segundos después experimentan un crecimiento de la consciencia exteroceptiva en forma de incremento de interés, energía y atención, además de una rapidez motora y un habla espontánea. Los pacientes mencionan, asimismo, un mayor sentimiento de conexión y relación social, y cambios en la percepción visual (colores, claridad, brillo, detalles). Por otra parte, los sujetos mejoran su evaluación en los test de depresión (escalas de PANAS). No se observan efectos adversos, excepto cierta lentitud mental si la estimulación se lleva a cabo cerca del cuerpo calloso. Aunque esos efectos agudos resultan sugestivos, no indican cómo responderá el paciente a la estimulación crónica. Una vez llevada a cabo la intervención quirúrgica para internalizar los cables y conectar el marcapasos que estimulará el cerebro del individuo, se requieren unos días o semanas para registrar los efectos.

Los sujetos que presentan una mejora afirman que el tratamiento ha supuesto un cambio drástico en su vida. Un afectado aseguró tras la intervención que era como si, de golpe, su «foco interno» hubiese dejado de consumirle y empezase a darse cuenta de que existen multitud de cosas alrededor para hacer. Otro de los afectados tratados narró una sensación similar: «Cuando te encuentras deprimido, el foco está dentro. Si alguien te dice que no eres el único en sentirse así, no te importa. Con el estimulador no siento esa mirada hacia dentro; se ha desplazado, de modo que ya no estoy tan enfocado en mí mismo». Según el testimonio de otra persona: «Es como si hubiese estado encerrado en una habitación con diez niños llorando. Ruido constante, sin descanso, sin salida. De repente, los niños sencillamente han abandonado el edificio». La mejoría no solo es subjetiva, también se documenta objetivamente mediante una evaluación psiquiátrica completa: pruebas que miden la depresión (test de Hamilton o inventario de Beck) y una medición de la calidad de vida.

Cambios sustanciales

Tras la estimulación cerebral profunda del área 25 de Brodmann se producen cambios similares a los de los pacientes que superan su depresión mediante una terapia farmacológica. Bajo estas líneas se muestran imágenes de tomografía por emisión de positrones que pertenecen a sujetos con depresión (*A*). El área 25 adquiere en este caso una tonalidad roja, ya que está metabólicamente hiperactiva. Las imágenes intermedias (*B*) corresponden a los mismos pacientes tras ocho semanas de estimulación. Aquí, el área 25 ha normalizado su metabolismo, y adquiere color azul. En los últimos cortes (*C*), tras 26 semanas de neuromodulación de los sujetos, se aprecia una mejoría persistente en los síntomas y en el metabolismo subgenual (*azul*).



DE: DEEP BRAIN STIMULATION FOR TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. H. S. MAYBERG ET AL. EN *NEURON*, VOL. 45, N.º 5, PÁGS. 651-660, 2005

¿Qué más sabemos del área afectada?

En 2010, Clement Hamani, profesor de neurocirugía de la Universidad de Toronto, implantó electrodos en diversos puntos de la corteza cingulada en ratas transgénicas que presentaban una depresión que se puede tratar con los fármacos antidepresivos (imipramina). La estimulación de la zona correspondiente al área 25 de Brodmann pro-

LOS AUTORES

Cristina V. Torres es neurocirujana en la Unidad de neuromodulación del Hospital de la Princesa de Madrid. *Juan A. Barcia* es jefe del servicio de neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos y catedrático de neurocirugía de la Universidad Complutense de Madrid. *Juan J. López-Ibor* (1941-2015) fue director del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Clínico San Carlos y catedrático de psiquiatría de la Universidad Complutense de Madrid. *Andrés M. Lozano* es director del departamento de neurocirugía y catedrático de neurocirugía en la Universidad de Toronto.

De la melancolía a la depresión

El término *depresión* fue acuñado por el británico Richard Blackmore en el siglo XVII a partir de las raíces latinas *de* y *premere* («empujar» u «oprimir hacia abajo») con el fin de describir la actitud y el estado de ánimo de los pacientes. Tratados antiguos, obras de arte y escritos anteriores se refieren a ella como melancolía, término usado por vez primera por Hipócrates, a quien se considera pionero en describir clínicamente la depresión. La palabra *melancolía* posee su origen en las raíces griegas *melan* y *colo*, que significan «bilis negra». En la cultura griega, el cuerpo humano estaba compuesto de cuatro tipos de humores o bilis: amarilla, roja, blanca y negra. Las enfermedades derivaban de un desequilibrio en los humores, y la depresión se suponía causada por un exceso de la bilis negra.

Desde entonces hasta el nacimiento de la psiquiatría científica, en pleno siglo XIX, el origen de la depresión se ha atribuido a diversas causas, muchas de índole mágico, religioso o filosófico; su tratamiento consistía principalmente en terapias de carácter empírico como juegos, viajes, entretenimientos, paseos, etcétera. La psicoterapia se sugiere ya en textos médicos medievales, donde se aconseja a los pacientes hablar con personas que les muestren lo infundado de sus preocupaciones. El abordaje farmacológico fue evolucionando desde técnicas como la sangría o las purgas estomacales, hasta el desarrollo de la farmacología psiquiátrica moderna. Gracias a ella, las enfermedades mentales empezaron a ser tratadas como el resto de las patologías orgánicas.

Pese a que la llegada de la psiquiatría moderna mejoró de forma considerable el pronóstico de los pacientes con depresión, las cuestiones acerca de su etiología todavía permanecen en estudio y las teorías giran alrededor de factores causales similares a los que se planteaban muchos siglos atrás. En la Grecia Antigua se teorizaba acerca de que ciertos patrones de comportamiento, ya fueran congénitos o aprendidos, pudieran resultar importantes para el desarrollo de la depresión. El predominio de la bilis negra determinaría un temperamento en el individuo, que era su manera de comportarse y reaccionar ante los

WIKIMEDIA COMMONS / DOMINIO PÚBLICO

Richard Blackmore (1654-1729)

distintos estímulos. Por tanto, aquellos sujetos caracterizados por un temperamento poco reactivo, pasivo y sensible tendrían una especial predisposición a la depresión. En la actualidad, de forma similar, se investiga acerca de los factores genéticos, ambientales y educativos que originan la depresión. Existen estudios que sugieren que los eventos estresantes pueden modular la respuesta a los estímulos ya desde el desarrollo fetal y crear patrones de comportamiento que hacen al individuo más propenso a padecer este trastorno. Asimismo, se avanza en la búsqueda de los genes que pudieran hacer más susceptibles a ciertas personas de padecer depresión ante situaciones estresantes.

El desarrollo de la neurogenética, la neuroimagen y otros campos de la neurociencia sostiene que la depresión está causada por factores externos que actúan sobre una predisposición innata biológica. Individuos con un determinado tipo de transportador de serotonina (uno de los principales neurotransmisores que regulan el estado de ánimo) presentan mayor probabilidad de experimentar depresión ante acontecimientos estresantes que aquellos con las demás variantes. Asimismo, existe una predisposición familiar: aquellas personas con un pariente de primer grado con trastorno depresivo mayor poseen un riesgo de padecerlo entre 1,5 y 3 veces más elevado que la población general.

También los factores sociales y de estilo de vida parecen desempeñar un papel importante. En estudios epidemiológicos se ha observado un aumento del riesgo relativo de padecer depresión en sucesivas generaciones del 1,9, por lo que el estilo de vida actual parece incrementar la prevalencia del trastorno.

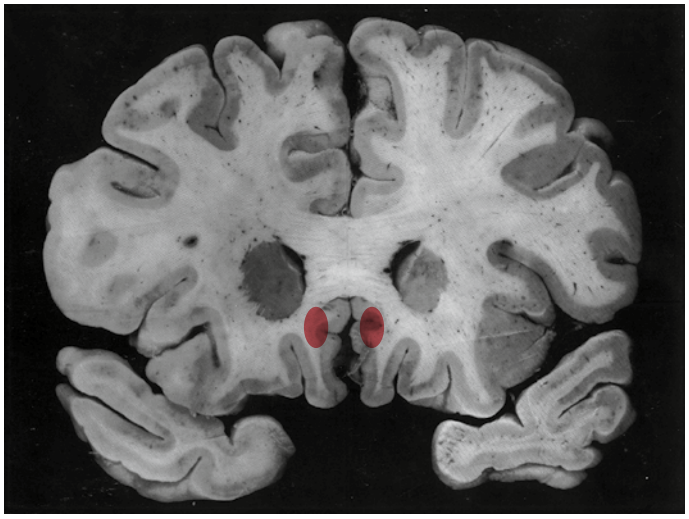
Es posible que la depresión constituya un programa seleccionado de forma evolutiva por el cerebro, por medio del cual, cuando un individuo ha sufrido una pérdida o un fracaso importante interpreta que debe reducir su actividad para recuperarse, o al menos evitar seguir arriesgándose.

Sin embargo, en la sociedad actual, ese estado de «hibernación» frente a posibles amenazas externas tiene menos sentido, ya que no existen las amenazas físicas vitales que experimentaban nuestros antepasados: la sociedad protege a los individuos más débiles, con lo que ese estado de disminución de actividad puede conducir a otros trastornos. Por ejemplo, se ha comprobado que los deprimidos cicatrizan peor las heridas.

dujo una mejoría clara en el comportamiento motor y en la supervivencia de los múridos, tal y como demostró la respuesta de los roedores en el laberinto de agua de Morris (prueba en la que las ratas deben nadar hasta una plataforma sumergida donde pueden descansar, de modo que evitan ahogarse).

Pese a que, por lo general, la depresión se asocia con la tristeza, otros síntomas y signos diversos aparecen en dicha patología: anhedonia (falta de capacidad para disfrutar de las actividades placenteras), trastornos de la ingesta y del sueño (insomnio o hipersomnia), alteraciones psicomotoras, fatiga, falta de concentración e ideas recurrentes de culpa y suicidio. ¿Cómo puede la estimulación cerebral de un único punto ejercer un efecto que actúa sobre un conjunto tan variado de síntomas?

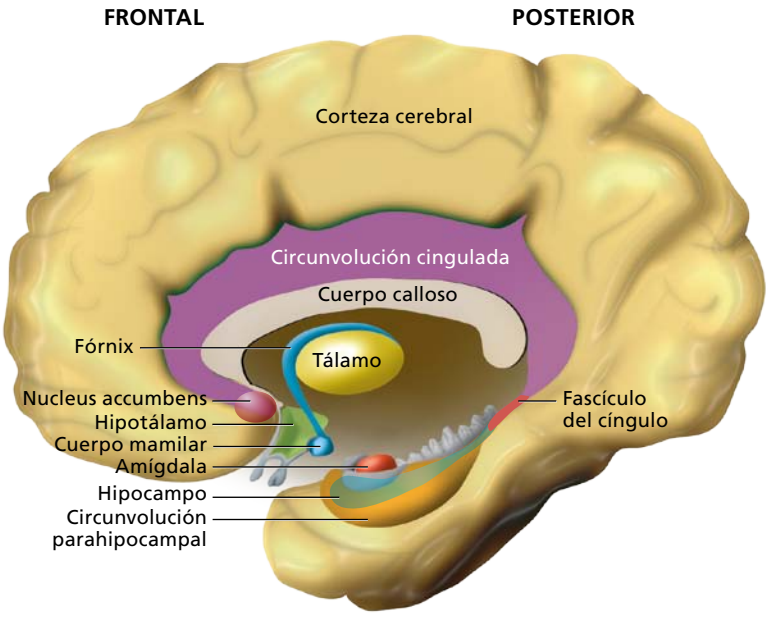
El área 25 posee conexiones con el hipotálamo (región que controla el sueño y el apetito, y regula los niveles de cortisol), la amígdala (núcleo que controla las respuestas de estrés, la reactividad emocional y la regulación del ritmo circadiano) y la sustancia gris periacueductal del tronco encefálico (que libera serotonina, noradrenalina y opiáceos endógenos). También mantiene conexiones recíprocas con el sistema mesolímbico y mesocortical. Estos últimos consisten en circuitos que van desde



Localización del área 25 de Brodmann (*rojo*), en la circunvolución cingulada, por debajo de la rodilla del cuerpo calloso (subgenual).

Las compuertas del sistema límbico

El anatomista Paul Broca (1824-1880) denominó a la circunvolución del cíngulo y al parahipocampo «gran lóbulo límbico» (*grand lobe limbique*), por el hecho de que rodea al cuerpo calloso. Los neurocientíficos Paul MacLean (1913-2007) y James Papez (1883-1958) aumentaron sus componentes y definieron sus conexiones, estableciéndolo como el sustrato de las emociones. El circuito de Papez viaja desde el hipocampo hasta los tubérculos o cuerpos mamilares a través del fórnix, y de aquí al tálamo (núcleo anterior), desde donde se proyecta a la circunvolución cingulada, y desde aquí, por el fascículo del cíngulo, vuelve al hipocampo. Estas estructuras se conectan con la amígdala, el hipotálamo, el tronco cerebral y la corteza frontal. El neurocientífico Walle J. H. Nauta (1916-1994) describió un área límbica en el mesencéfalo, que envía dopamina a la corteza frontal y al estriado. Por su parte, el neurólogo Lennart Heimer refirió las conexiones de la amígdala con una estructura que Broca denominó «sustancia innominada» y que contiene el estriado ventral, o núcleo accumbens. Todas estas estructuras funcionan como un sistema de compuertas para regular la importancia de las emociones frente al control intelectual de la corteza frontal. En el cíngulo anterior (donde se halla el área 25) se hacen conscientes las emociones.



GEHIRN UND GEIST / MEGANIM

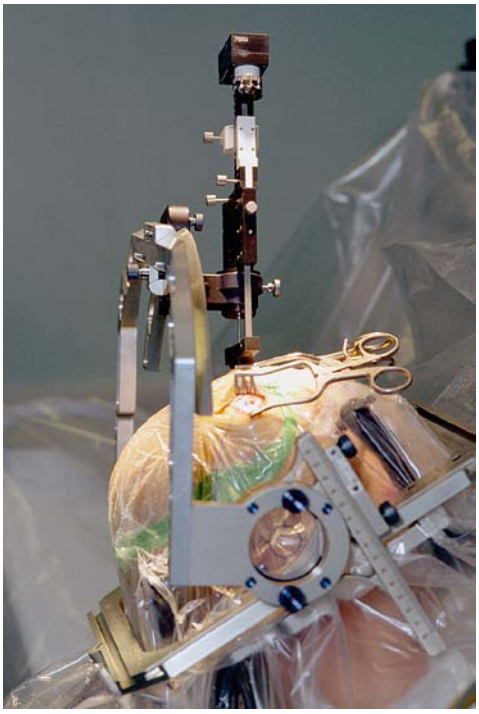
Aspectos técnicos de la intervención

La estimulación cerebral profunda (ECP) supuso un gran avance quirúrgico, llegándose a convertir en un tratamiento eficaz y seguro de ciertos trastornos neurológicos.

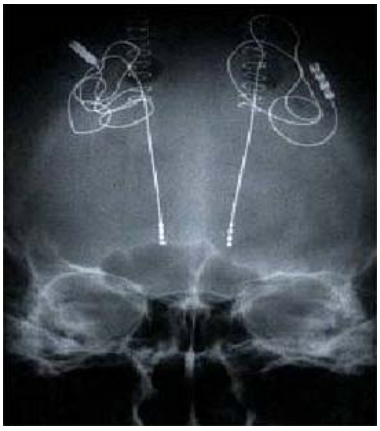
Al contrario que los procedimientos con lesión, se trata de una técnica reversible y ajustable según las necesidades sintomáticas. La cirugía consta de dos partes: en la primera, se implantan los electrodos cerebrales; en la segunda, se inserta una batería que genera la corriente en la región subclavicular o abdominal del paciente. Los electrodos se colocan en la diana cerebral a través de trépanos craneales (agujeros en el cráneo), los cuales se ejecutan tras realizar un cálculo preciso de las coordenadas con un navegador quirúrgico. Otro paso que precisa la localización del área idónea es un registro que analiza las características neuronales de las regiones por las que se va introduciendo el electrodo, hasta dar con aquellas que coinciden con las características de las células nerviosas del área diana. Los electrodos contienen cuatro o cinco contactos que abarcan una distancia de 7,5 a 10,5 milímetros de tejido cerebral, habitualmente mayor que la de la diana que se pretende estimular.

A continuación, se introduce un cable por vía subcutánea en la región cervical, y se conectan los electrodos a la batería en la región pectoral. Cuando el sistema ya se halla implantado, se llevan a cabo pruebas con el fin de encontrar los parámetros adecuados de estimulación que producen un efecto óptimo en el paciente, es decir, la cantidad, la amplitud de pulso y la frecuencia adecuada. El balance entre el menor número de efectos adversos y la mejor respuesta terapéutica determina finalmente los parámetros de la electroestimulación.

Las complicaciones de la ECP relacionadas con el propio procedimiento son sobre todo hemorragia cerebral, infecciones y crisis epiléptica en porcentajes de entre el 1 y 4 por ciento. En su mayoría, estos problemas tienen una leve repercusión neurológica y, de modo muy excepcional, son causa de mortalidad.



WIKIMEDIA COMMONS / CC BY-SA 3.0



Bajo anestesia local y control radiológico de la colocación de los electrodos, la cirugía comienza con la implantación de un arco metálico, sobre el que se calculan las coordenadas en las que se localizarán los electrodos. La imagen superior muestra el sistema durante la operación; la inferior, una radiografía del cráneo con los electrodos implantados.

la corteza al núcleo estriado, de aquí al pálido, desde el pálido al tálamo, y desde este de vuelta a la corteza. Se trata de circuitos de suma importancia para el inicio de los movimientos y el control motor; su parte más dorsal y posterior está implicada en trastornos del movimiento (como el parkinsonismo). En cambio, la parte más ventral y anterior se relaciona con la capacidad de iniciativa y planificación, por lo que su lesión produce falta de motivación e iniciativa, y anhedonia. La parte ventral del estriado (núcleo accumbens) también se halla involucrada en dichas habilidades.

Suzanne Haber, de la Universidad de Rochester en Nueva York, ha estudiado en monos las conexiones de la corteza cerebral con el estriado y otras estructuras. También ha mostrado que en los humanos existe una comunicación muy intensa entre la corteza cerebral frontal y la cingulada anterior y el núcleo accumbens. Para ello, Haber se sirvió de técnicas de tractografía por resonancia magnética, que consisten en la representación de las conexiones de la sustancia blanca en vivo a partir de la dirección en la que se mueven los átomos de hidrógeno. (La mayoría de los átomos de hidrógeno sigue la dirección de los axones, por lo que la técnica no es invasiva.) Empleando la misma técnica, el grupo de la Universidad de Toronto, junto con Heide Johanssen-Berg y Tim Behrens, ambos de la Universidad de Oxford, confirmó que esas conexiones se daban en diversos pacientes. Sus imágenes pueden revelar si existen variaciones en las conexiones de distintos individuos, lo que explicaría por qué unos pacientes responden mejor que otros a la estimulación.

Estimulación en áreas cerebrales determinadas

Los ensayos preliminares con estimulación cerebral profunda para la depresión se han basado en la implantación de electrodos en las áreas mencionadas con un metabolismo anómalo. Aunque no existe un consenso claro de las dianas óptimas de estimulación, estudios de imagen sugieren la selección de la corteza cingulada subgenual, el brazo anterior de la cápsula interna y el núcleo accumbens.

La experiencia más amplia de ECP para el tratamiento de depresión resistente se ha desarrollado en un grupo de 20 pacientes en Toronto. Dos de los autores (Lozano y Torres), junto con otros colaboradores, seleccionaron a sujetos entre los 30 y los 75 años afectados de depresión grave y con una enfermedad crónica o un trastorno recurrente (más de cuatro episodios), que no respondieron al menos a cuatro tratamientos de categorías distintas. También tuvieron en cuenta que los probandos no presentaran contraindicaciones para la prueba. Se excluyeron pacientes embarazadas, con ideas de suicidio o dependencia de sustancias. La región cerebral elegida para la investigación fue el área subgenual de forma bilateral. Al estimular brevemente el cerebro de los voluntarios, se observaron ciertos efectos agudos: sensación de calma, mejoría en el humor y mayor motivación. Dos probandos manifestaron cierta lentitud en los razonamientos al aumentar la estimulación, fenómeno que remitió al disminuir la corriente. Tras una semana de estimulación, el 40 % de los pacientes había mejorado en más del 50 %; incluso un voluntario superó la enfermedad. A los 12 meses, el 55 % de ellos había experimentado un 50 % de mejoría y el 35 % se hallaba en remisión completa. La mejoría máxima de la depresión se produjo a los tres meses de la cirugía. Sin embargo, la mejora de problemas como la ansiedad, los trastornos del sueño y los síntomas somáticos se registró después de períodos de tiempo más largos.

Respecto a los efectos adversos, cinco probandos presentaron infecciones de la herida quirúrgica (cuatro de ellos precisaron cirugía, mientras que un caso se resolvió con antibióticos). Por otra parte, un probando manifestó una crisis epiléptica; otros cuatro mostraron síntomas menores (dolor de cabeza o respuestas emocionales inesperadas). Tales resultados se han replicado en centros sanitarios de todo el mundo, entre ellos, el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona, con la intervención del grupo dirigido por el neurocirujano Joan Molet.

¿Terapia del futuro?

La estimulación de otros núcleos del cerebro ha revelado hallazgos semejantes. El grupo de Volker Sturm, de la Universidad de Colonia, ha desarrollado implantes de electrodos en el núcleo accumbens de forma bilateral. Tras conectar la estimulación en los sujetos, se produjo un aumento importante en su motivación. Después de una semana de estimulación, las puntuaciones relacionadas con la gravedad de la depresión habían disminuido. Con el fin de confirmar que la estimulación era la causante de tales mejorías, los investigadores desconectaron el tratamiento. Esta vez, después de una semana sin ser estimulados, los sujetos volvieron a una puntuación similar a la del inicio del tratamiento, es decir, peor. En ningún caso se registraron efectos adversos: ambos grupos de probandos manifestaron una normalización del metabolismo cerebral, como se comprobó mediante neuroimágenes de TEP. Dos de los autores (López-Ibor y Barcia) han replicado dichos resultados. Por otro lado, varias investigaciones con pacientes aislados han revelado que la estimulación de otras dianas ha beneficiado al afectado. Entre tanto, se están investigando el brazo anterior de la cápsula interna (la habénula) y el área tegmental ventral: por su implicación en la modulación de neurotransmisores relacionados con la depresión, pueden suponerse dianas efectivas. No obstante, el escaso número de pacientes disponibles dificulta, por el momento, conocer con precisión su eficacia.

En resumen, la aplicación de la estimulación cerebral profunda en estudios preliminares ha dado resultados muy esperanzadores. Se precisa de más experiencia para evaluar el papel futuro de una terapia que puede abrir el camino para curar, además de la depresión, otros trastornos psiquiátricos y neurológicos. ★

La depresión es la patología psiquiátrica más frecuente en la actualidad y uno de los primeros trastornos psiquiátricos descritos en la antigüedad

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 55

PARA SABER MÁS

Situación actual de la psicocirugía en España. J. A. Barcia et al. en *Neurocirugía*, vol. 18, n.º 4, págs. 301-311, 2007.

Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. W. Huff et al. en *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 112, n.º 2, págs. 137-143, febrero de 2010.

Antidepressant-like effects of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. C. Hamani et al. en *Biological Psychiatry*, vol. 67, n.º 2, págs. 117-124, 2010.

Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Follow-Up After 3 to 6 Years. S. H. Kennedy et al. en *American Journal of Psychiatry*, febrero de 2011.

NEUROESTIMULACIÓN En 2005, Helen Mayberg, de la Universidad Emory, aportó nuevas esperanzas para el tratamiento de las depresiones graves a través de una suerte de marcapasos cerebral

Un conmutador que elimina la depresión

DAVID DOBBS

Dada su curiosidad y por su historia familiar, cabría pensar que Helen Mayberg, desde niña, estaba destinada a su profesión actual. Su padre era médico de familia en el condado de Los Ángeles. Su tío utilizaba equipos de rayos X y de medicina nuclear en investigaciones bioquímicas. Hoy, Helen Mayberg atisba, en el interior del cerebro, redes neuronales asociadas al estado de ánimo. Ha realizado un experimento asombroso que ha transformado el tratamiento de la depresión. Y al mismo tiempo, conjugando una dedicación como la de su padre a sus pacientes con la perfección técnica de su tío, está logrando que cambien las teorías sobre la interacción entre pensamiento y estado de ánimo.

Mayberg, al igual que tantos investigadores, sentía la ilusión de hacer progresar su disciplina. Soñaba con hacerlo del modo habitual, por acreción progresiva de resultados que acabasen por modificar el panorama. Ahora, profesora de psiquiatría y neurología en la Universidad Emory de Atlanta, lo ha conseguido. En 2005 no solo hizo ya reformas en el paisaje, sino que levantó una cumbre sobre la llanura, cuando ella y otros dos colaboradores explicaron cómo lograron curar a ocho de 12 pacientes con depresiones profundas, individuos prácticamente catatónicos a pesar de años de terapia verbal, fármacos e incluso electrochoque. Lo consiguieron insertando unos electrodos similares a los de un marcapasos en una región profunda de la corteza, el área 25.

Mayberg había detectado diez años antes que el área 25 constituía un nexo fundamental para el tráfico de señales nerviosas entre la corteza frontal, «pensante», y la región límbica central, donde brotan las emociones, que aparecieron antes en nuestro desarrollo evolutivo. Posteriormente descubriría que por el área 25 de las personas melancólicas o deprimidas «pasa quien quiere» —«como por una cancela que se ha dejado abierta»—, lo que permite que las emociones negativas abrumen el pensamiento y el estado de ánimo. La inserción de los electrodos cerró esa cancela y alivió la depresión en dos de cada tres pacientes del ensayo.

Ese trabajo le reportó fama inmediata. «Mayberg está empezando a hacer para la depresión lo que nosotros para el cáncer hace 25 años», declara Thomas Insel, director del Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU. «Todavía es pronto. Pero se puede afirmar sin temor que el trabajo de Mayberg nos ha mostrado nuevas vías para entender y tratar la depresión.»

Aunque su dedicación y su interés está en el esquema cerebral de conexiones, ha logrado uno de los descubrimientos más importantes en el dominio de la depresión,

Los pacientes depresivos sueñan con poder suprimir los sentimientos de melancolía y desesperación que les abruman. La estimulación cerebral profunda consigue estos objetivos en ciertos pacientes.

GEHIRN UND GEIST / GINA GORNY

el problema psiquiátrico más frecuente y escurridizo. Su hallazgo podría obligarnos a redefinir la relación entre pensamiento razonado y emoción no razonada.

El área 25: el secreto escondido

Vivaracha, con sus grandes ojos y pronta sonrisa, Mayberg exuda el entusiasmo de una recién graduada rebosante de ilusionada inspiración y lo combina con la apreciación de la historia propia de una veterana de 50 años.

«Siempre me ha gustado trastear con los aparatos», recuerda. «En los veranos solía pasarme horas en el laboratorio de mi tío en Berkeley, en la Universidad de California. Los trabajos de mi tío eran de los primeros en cartografía de la dinámica cerebral de la tirosina. Solíamos charlar sobre la forma de trazar el mapa, que siempre me ha parecido fascinante, y él me encargaba pequeñas tareas en el laboratorio. Yo adoraba el laboratorio, con su lógica, sus aparatos, sus contadores Geiger. Medir para disipar enigmas.»

Ingresó en la facultad de medicina de la Universidad de California en Los Ángeles, con la idea de hacerse psiquiatra. Pero ya en los últimos cursos, cuando hubo de realizar los turnos de residencia, hace casi 30 años, se encontró con que apenas había aparatos y con la parvedad de medición cuantitativa. «En aquella época no existía la tomografía computarizada; mucho menos, la formación de imágenes por tomografía por emisión de positrones (TEP) o la resonancia magnética funcional. Por otra parte, los psiquiatras, en su mayoría, no acababan de aceptar que los trastornos de la mente tuvieran base biológica», evoca Mayberg. Se consideraba que la esquizofrenia —que hoy se cree consecuencia de causas genéticas y nerviosas subyacentes— consistía fundamentalmente en una reacción provocada por abandono materno o por abusos sexuales.

En 1980, Mayberg, ya en el último curso de licenciatura, comenzó a trabajar con Norman Geschwind, neurólogo del Hospital Beth Israel de la Universidad de Harvard. Geschwind llevaba 40 años promoviendo su idea de que el cerebro opera como un sistema de funciones coordinadas que surgen desde distintas regiones, en lugar de hacerlo en una sola pieza. La disfunción es consecuencia de fallos o deficiencias en la coordinación entre regiones.

La clarividencia de Geschwind, apuntalada y sostenida por sus investigaciones y sus análisis de casos conocidos de la bibliografía neurológica, hizo que la psiquiatría fuera abandonando la imagen monolítica del cerebro, dominante durante la primera mitad del siglo xx. Cuando Mayberg empezaba a estudiar con Geschwind, el modelo reticular, entonces en gestación, se estaba confirmando por una explosión de descubrimientos sobre la forma en que hormonas y neurotransmisores portan mensajes de unas áreas cerebrales a otras. Mayberg, que veía a Geschwind aplicar tales modelos a los pacientes de las salas de neurología del Hospital Beth Israel, se encontró con una teoría del cerebro mucho más atractiva que la ofrecida por la psiquiatría.

Terminada la carrera, aceptó una plaza de residente de neurología en la Universidad de Columbia, donde investigó la depresión en víctimas de ictus, con la esperanza de localizar las redes neuronales implicadas. Pero los accidentes cerebrovasculares de los pacientes eran tan diversos en ubicación y sintomatología que le resultó imposible acotar regularidades sistemáticas.

Aquel proyecto, no obstante, afinó su interés. A la conclusión de su contrato de residente, se incorporó en un programa posdoctoral de la Universidad Johns Hopkins, donde comenzó a estudiar la depresión en enfermos de párkinson. Este mal prometía hacer menos difícil la individualización de redes neuronales, porque es consecuencia de lesiones en el globo pálido, una estructura bien definida del cerebro profundo que es crucial para el movimiento. Johns Hopkins era a la sazón el centro de referencia en la investigación sobre neurotransmisores; allí se desbrozaban nuevos campos sobre las funciones de la dopamina y la serotonina casi todos los meses. Mayberg comenzó tratando de hallar anomalías neuroquímicas en los pacientes. Pero la neuroquímica no le resolvía mucho más que la psiquiatría.

«En psiquiatría», explica, «el cerebro se considera en su totalidad; una resolución, para mi trabajo, demasiado burda. Y descubrí, por otra parte, que la resolución de la química —la acción de los neurotransmisores a escala

En síntesis: Interruptores de la felicidad

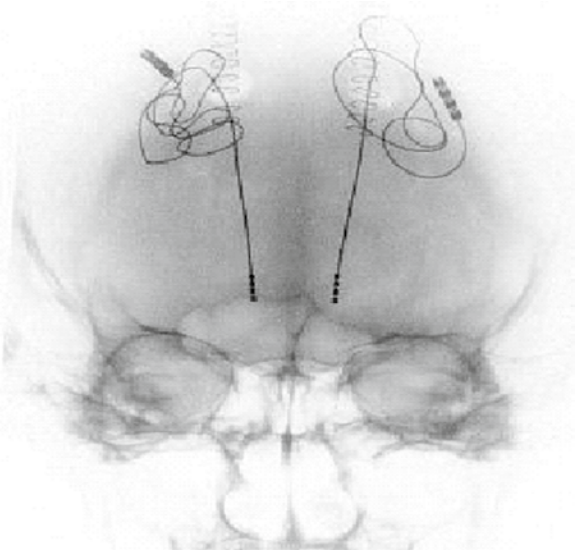
1 Gracias a la estimulación del área 25, por electrodos implantados, se ha conseguido liberar de su afección a pacientes depresivos.

2 Esa región de las profundidades del cerebro media en el flujo de información entre los centros de los sentimientos y las zonas que participan en el pensamiento y el control del comportamiento.

3 Se requieren más estudios para descubrir los procesos neuronales que intervienen en la cura y para determinar si puede generalizarse el método en cuestión.

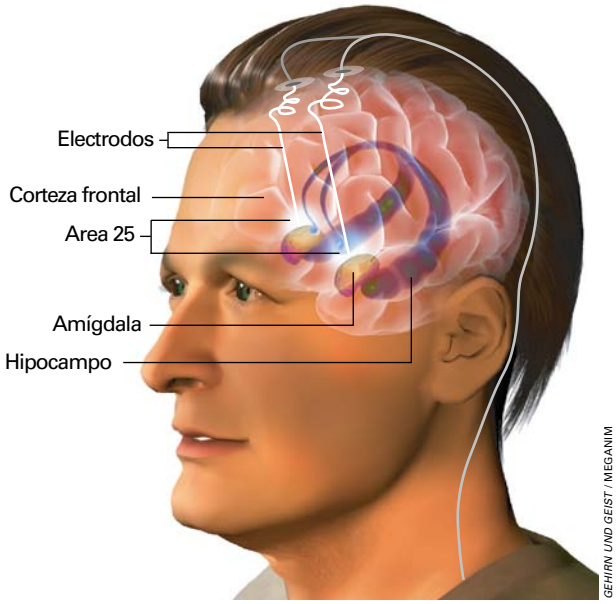
EL AUTOR

David Dobbs es escritor científico. Entre sus obras destaca *Reef Madness: Charles Darwin, Alexander Agassiz, and the Meaning of Coral* (Pantheon Books, 2005).



CORTESIA DE HELEN MAYBERG

Radiografía tras la operación



GEHIRN UND GEIST / MEGANIM

El área 25 es un nudo de comunicación entre la corteza frontal y el sistema límbico, al que pertenecen el hipocampo y la amígdala. Helen Mayberg, de la Universidad Emory, implantó microelectrodos en el cerebro de enfermos con depresión profunda y estimuló el área 25 mediante una corriente eléctrica de pequeño voltaje. Un cable subdérmico conectaba los electrodos a un «marcapasos cerebral» instalado cerca de la clavícula.

celular— era excesivamente fina. Yo quería ver el funcionamiento conjunto de las piezas».

Y así, Mayberg, aplicando las técnicas de medicina nuclear de su tío, desarrolló un nuevo proyecto en los primeros años noventa. Ella y algunos colaboradores efectuaron escáneres de 60 pacientes de párkinson, unos deprimidos y otros no, mediante TEP. Buscaban diferencias en la actividad de las regiones frontal y paralímbica, entre la corteza «pensante», situada detrás de la frente, y la corteza paralímbica, más interior y «ancestral», que rodea los centros límbicos correspondientes a las emociones, la memoria y el aprendizaje. El grupo observó que los pacientes deprimidos exhibían una actividad mucho menor en ambas regiones corticales.

En los dos o tres años siguientes, Mayberg acometió investigaciones similares para comparar pacientes deprimidos y no deprimidos que hubieran sufrido ictus, epilepsia o las enfermedades de Huntington o de Alzheimer. En todos estos estudios, los pacientes deprimidos presentaban la misma reducción de la actividad frontal y paralímbica.

Mayberg descubrió también otra peculiaridad: en los individuos deprimidos había cierto segmento de la corteza evolutivamente más antigua que se mostraba sumamente *activa*. Tratábase de la región denominada área 25. Otro investigador, Wayne Drevets, de la Universidad de Washington, trabajando independientemente, había señalado también esta hiperactividad. Un fenómeno llamativo: en la depresión, que se caracteriza por hipoactividad cerebral, resultaba observable una red local hiperactiva.

El área 25 demostraba establecer vigorosas conexiones entre los centros de la emoción y la memoria del sistema límbico, y con los centros de pensamiento de la corteza frontal. No estaba clara la forma exacta en la que el área 25 modulaba el tráfico entre esos distritos cerebrales, pero sí lo estaba que la región exhibía una clara hiperactividad en casos de depresión grave. Tal vez laborara con ahínco en un empeño por atemperar un bucle depresivo establecido entre los centros emotivos y los pensantes. O tal vez estuviera provocando el problema al posibilitar que los bucles depresivos se impusieran. En cualquier caso, refiere Mayberg: «Considerábamos que el área 25 era importante». Evocaba una pauta, una regularidad, algo fundamental en la depresión.

Mayberg publicó en 1997 un extenso artículo doctrinal, donde exponía los hallazgos que respaldaban dicha pauta. Los psiquiatras apenas le prestaron atención. «Con toda franqueza», recuerda, «nadie estuvo especialmente interesado. Les estaba pidiendo que examinasen un montón de regiones cerebrales y que concibieran la depresión de un modo nuevo. No estaban preparados para ello.»

Dado que la mayoría de sus estudios habían sido realizados sobre personas que sufrían otras dolencias neurológicas, como la enfermedad de Parkinson o la epilepsia, sus colegas dijeron que tales enfermos padecían depresión secundaria y no depresión primaria (la común). Sus síntomas eran consecuencia inevitable —y en esencia, sin importancia— de la dolencia principal. «Así que decían: "¡Ah, usted se dedica a eso de la depresión neu-

ERIK S. LESSER

La neuróloga Helen Mayberg compara, mediante tomografías, la actividad cerebral de individuos deprimidos con la de personas sanas. Las diferencias le indican qué regiones cerebrales presentan una actividad excesiva o demasiado escasa, debido a la depresión. En los depresivos, la actividad de las áreas frontales (en la parte superior de cada uno de los cortes cerebrales) es más lenta.

rológica! Un trabajo muy bonito". Y yo les contestaba, "¡No, no, de ninguna manera! Me ocupo de *toda* la depresión". Pero lo único que conseguía era aburrirles o ponerlos de mal humor».

Atónita

Pero el fastidio se trocó en atención en el cambio de siglo. Mayberg revalidó sus afirmaciones con estudios cada vez más concluyentes. Pidió a probandos sanos que pensaran en cosas muy tristes, y escaneó sus cerebros mientras se les saltaban las lágrimas por la emoción. Las imágenes dejaron ver una actividad frontal deprimida y un área 25 hiperactiva. Pero superada la tristeza, el área frontal se reactivó y el área 25 se calmó. Escaneó a pacientes deprimidos, tratados unos con Paxil y otros con placebo. En ambos grupos, los individuos que se recobraron exhibieron un aumento de la actividad frontal y un área 25 más calmada. Parecía que, con independencia de la causa, la depresión amortiguaba la actividad frontal y, o bien causaba la hiperactividad del área 25, o bien emanaba de ella. En los afligidos por la depresión, tales efectos se invertían en quienes se curaban.

A principios de 2004, Mayberg publicó un estudio muy comentado. Ella misma se asombraba de sus resultados. Había escaneado a dos grupos de pacientes deprimidos que se encontraban en tratamiento, uno de ellos con Paxil, y el otro, con terapia conductual cognitiva (TCC), que busca la curación por medio de la palabra y el consejo. Los pacientes con Paxil presentaron la misma pauta observada en estudios anteriores. Sin embargo, los tratados con TCC exhibían una dinámica nueva y desconcertante: cuando el tratamiento TCC resultaba eficaz, el área 25 se frenaba, como sería de esperar, pero las áreas frontales exhibían menos actividad; pasaron de una actividad intensificada a otra más reducida, y no al contrario, como en todos los demás grupos.

Estupefacta ante semejante observación, dejó dormir el problema algún tiempo. ¿Por qué decaía la actividad frontal de los pacientes con TCC cuando mejoraban, en vez de aumentar? Tras discutirlo y reflexionarlo, acabó por entender lo que pasaba. Los pacientes en los que la TCC resultaba eficaz tenían que presentar esta pauta casi por definición. En el tratamiento de TCC, los pacientes aprenden a identificar y corregir las pautas de pensamiento que, de no hacerlo, les deprimirían. Para lograr que la TCC funcionase se requería la intervención de un área frontal activa. Los pacientes que respondieron a TCC lo hicieron debido a que, o bien eran pensadores activos (y por ello, más susceptibles a la TCC) o porque ingresaron en el estudio tratando de imaginar la forma en que podrían salir de su depresión. Las imágenes obtenidas que mostraban altos niveles iniciales de actividad frontal, explica Mayberg, correspondían a imágenes del tira y afloja entre la depresión y los esfuerzos de los pacientes para corregirla por sí mismos. Cuando tal esfuerzo tenía éxito, las áreas frontales podían relajarse, y las escanografías revelaban la reducción de actividad.

Este resultado anómalo contenía valiosas sugerencias sobre el tipo de pacientes que podrían responder mejor a la TCC que a la farmacoterapia. Ponía de relieve un descubrimiento central que unificaba los diversos estudios: incluso quienes respondían a la TCC exhibían un área 25 hiperactiva que se estabilizaba al ir actuando la terapia y al mejorar el estado de ánimo. El área 25 se hallaba hiperactiva en todos los tipos de depresión y quedaba calmada en todas las terapias eficaces.

Alivio instantáneo

Mayberg disponía ahora de pruebas sólidas del papel fundamental que el área 25 desempeñaba en la depresión. Una conclusión que encajaba de pleno con los descubrimientos de otros investigadores en la dinámica del miedo, la ansiedad, el estrés o el estado anímico. Joseph E. LeDoux, de la Universidad de Nueva York, y Bruce McEwen, de la Universidad Rockefeller, habían demostrado que los trastornos del estado de ánimo resultan de

un estrés continuado o de un estrés muy agudo, bien por la dureza del ambiente o por una experiencia traumática, que provocan que los centros de ansiedad o temor hayan de emplearse a fondo.

Los sistemas de supervivencia (respuestas nerviosas y hormonales exacerbadas en el caso de amenazas graves) nos resultan corrosivos cuando ciertos recuerdos y pensamientos persistentes los activan sin cesar. Las pruebas que respaldan esta dinámica son robustas. Pero los puntos cruciales de conmutación del circuito seguían sin estar claros. Pudiera ser —comenzó a pensar Mayberg— que el área 25 fuese uno de tales conmutadores y que al actuar en ella se pudiera desactivar el circuito de alarma y devolverlo a su situación normal.

Aproximadamente por entonces, Mayberg aceptó una cátedra en la Universidad de Toronto, en cuyo claustro coincidió con Sidney Kennedy, psiquiatra, y Andrés Lozano, neurocirujano. Kennedy estaba interesado en explorar los modelos neurológicos de la depresión y Lozano había adquirido notoriedad modulando otra red neuronal desmandada, la responsable de la enfermedad de Parkinson. Hace 25 años era habitual tratar quirúrgicamente los casos graves de párkinson por extirpación del globo pálido, acumulación de neuronas que actúa de pasarela en circuitos que controlan los movimientos. Su hiperactividad, por alguna causa, desequilibraba la neurología del movimiento, y provocaba los temblores y la rigidez que afligen a estos pacientes.

La ablación del globo pálido parecía reducir estas complicaciones. Lozano era uno de los pocos neurocirujanos que no recurría a la supresión de dicha estructura cerebral, sino que optaba por la inserción, junto a la misma, de un microelectrodo de bajo voltaje. La técnica, denominada estimulación cerebral profunda, parecía regular la actividad del *globus pallidus* y restablecer el movimiento hasta los niveles de normalidad.

¿Sería posible que la inserción de tales electrodos a lo largo del área 25 la calmase? Mayberg, Lozano y Kennedy decidieron hacer la prueba. En 2003, el equipo comenzó a implantar microelectrodos en el área 25 de una docena de personas que padecían depresiones graves. Lozano trepanaba un par de aberturas del tamaño de una moneda de un euro en lo alto del cráneo, insertaba un par de microelectrodos y finos conductores hasta el área 25, los conectaba a un marcapasos diminuto y cosido debajo de la clavícula, y lo ponía en marcha. El marcapasos enviaba una corriente continua de 4 voltios al área 25.

Los resultados fueron espectaculares. Algunos pacientes experimentaron un profundo alivio en cuanto Lozano activó los electrodos; dos de cada tres retornaron a un estado anímico y funcional normal en un plazo de meses. Veían mejor, pensaban mejor, se sentían mejor. Decían sentirse como si caminasen entre flores, que «el ruido» cesaba, y que se habían quitado de encima una losa. Los efectos secundarios eran casi despreciables.

En cuanto se activaron los electrodos, los enfermos vieron mejor, pensaron mejor, se sintieron mejor

«Aún no entendemos por qué se produce tal efecto al calmar el área 25», confiesa Mayberg. «Habrá que esperar. Lo evidente es que, cuando el área 25 es hiperactiva, provoca depresión, y que al calmarla se obtiene alivio.» Los resultados eliminaron todas las dudas. El conjunto de trabajos de Mayberg, y este último experimento en particular, habían demostrado que el modelo circuital del estado de ánimo que se estaba gestando permitía identificar y modular puntos clave de conmutación.

Los resultados confirmaron el modelo de organización reticular del cerebro. La razón y la pasión, el pensamiento y la emoción estaban vinculados en un bucle, no apilados en una jerarquía. Ninguna era esclava de la otra. Se imbrican en una conversación, que para ser saludable ha de ser equilibrada y rica en contenido.

Averiguar por qué

El experimento de estimulación cerebral profunda le dio fama a Mayberg. No cree, sin embargo, haber resuelto las grandes cuestiones del estado de ánimo y la salud mental. Confía en hallar nuevos instrumentos y modelos funcionales para rastrear y tratar la compleja red que vincula el pensamiento y el estado de ánimo (las regiones corticales y las límbicas), cuyo funcionamiento, cuando es deficiente, nos hunde en la depresión. Esta búsqueda supone, en lo más inmediato, detallar cómo desempeña el área 25 un papel tan crucial. «Quiero averiguar cómo elaborar mejor esta área. Quisiera definir mejor la red neuronal, el verdadero esquema de conexionado, por así decirlo. Quisiera cartografiar más detalladamente los aspectos neuroquímicos. Quiero el esquema genético. ¿Qué nos dirá todo ello sobre la naturaleza de la depresión? ¿Podemos hallar diferencias más fiables entre los distintos tipos de depresión? ¿Por qué hay personas que responden a los fármacos y otras, en cambio, a la terapia cognitiva conductual?» ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 33

PARA SABER MÁS

Modulation of cortical–limbic pathways in major depression. K. Goldapple et al. en *Archives of General Psychiatry*, vol. 61, págs. 34-41, enero de 2004.

Deep brain stimulation for treatment–resistant depression. H. S. Mayberg et al. en *Neuron*, vol. 45, n.º 5, págs. 651-660, marzo de 2005.

PSICOFÁRMACOS Desde hace medio siglo, el litio, un metal ligero, constituye un medicamento de eficacia probada frente a los trastornos maniacodepresivos. Comenzamos a comprender hoy sus complejos mecanismos de acción

El litio y los trastornos maniacodepresivos

JOCHEN PAULUS

Alborozados hasta el límite o sumidos en negra tristeza: las personas maniacodepresivas sufren oscilaciones incalculables del estado de ánimo. Si se incluyen las formas leves, este trastorno aflige al 5 por ciento de la humanidad. A Kay Redfield Jamison, entre ellas. Esta norteamericana padece vaivenes emocionales desde los 30 años, algo que los expertos denominan trastorno bipolar. Ella ha combatido frente a los cambios incontrolables y extremos de su impulsividad y estado de ánimo, que oscilaba como un péndulo entre el abatimiento más profundo y brotes de euforia desbordante.

Durante las fases depresivas, Jamison se sentía desdichada, incapaz de realizar ningún esfuerzo. «La masa gris lastimosa, retorcida y totalmente confusa todavía era capaz de torturarme con una letanía monótona de mis insuficiencias y debilidades características», escribe en su autobiografía. En las fases de exaltación maníaca, en cambio, le bastaban de cuatro a cinco horas de reposo por la noche y, a veces, se pasaba despierta semanas enteras. Era como si tuviera las estrellas a sus pies y pudiera rozar con la mano los anillos planetarios, explicaba.

Después de una larga agitación y tras el trabajo arduo de persuasión de sus médicos, Jamison empezó a tomar la sal de litio, un medicamento que se prescribe a menudo para serenar el ánimo. Inconstante en la medicación, experimentaba las consiguientes recaídas. Solo cuando se atuvo fiel al tratamiento, logró una normalización duradera de su estado de ánimo. Transcurridos más de 30 años, Jamison es hoy profesora de psiquiatría en la facultad de medicina de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore. Se ha especializado en trastorno bipolar.

Lo mismo que nuestra docente, millones de personas deben su estabilidad psíquica a esa sencilla sustancia, cuyo efecto equilibrante se descubrió casi por casualidad en los años cincuenta del siglo pasado. El litio, que ocupa el número 3 de los elementos del sistema periódico, es un metal alcalino. Los pacientes maniacodepresivos toman comprimidos con sales de litio: carbonato de litio, sulfato de litio o citrato de litio. Tras el contacto con los líquidos, las sales se descomponen dentro del cuerpo en iones que ejercen su poder curativo. «Resulta terrible», escribió Robert Lowell, poeta maniacodepresivo, «pensar todo lo que sufrí y que todo ese padecimiento obedecía a la falta de un poco de sal en mi cerebro».

Por desgracia, el litio solo puede librar a un tercio de los pacientes de sus tremendas oscilaciones del ánimo. Además, las alternativas más recientes tampoco resultan

Las sales de litio, terraplenadas en la foto en el Salar de Uyuni, un lago al sur de Bolivia, pueden mitigar los cambios en el estado de ánimo de las personas maniacodepresivas.

ISTOCK / KSENIYA RAGOZINA

mejores. Los principales competidores de este metal ligero son medicamentos que originalmente se aplicaron en la epilepsia, como el ácido valproico o la carbamazepina. Otros fármacos prescritos con frecuencia son los que combaten los estados delirantes y las vivencias psicóticas: los neurolépticos.

Evitar la catástrofe

El litio posee un poder conocido, que no se ha descrito hasta ahora con ningún otro medicamento: disminuye la tasa de suicidios y, con ello, el máximo riesgo al que se exponen las personas con trastorno bipolar. De hecho, alrededor del 6 % de los afectados pone fin a su vida; el litio impide que lo hagan tres de cada cuatro pacientes. Ninguno de los otros medicamentos reduce el riesgo. Así se ha demostrado en una evaluación comparativa de los estudios de eficacia publicada en 2005 por el grupo de John Geddes, de la Universidad de Oxford.

Bruno Müller-Oerlinghausen, de la Universidad Libre de Berlín, llegó a la misma conclusión y subraya que el litio es la única sustancia con la que se han obtenido cada vez más pruebas documentadas, en los últimos 15 años, sobre su efecto profiláctico del suicidio en el trastorno bipolar. Según estimaciones suyas al alza, el litio reduce cada año en 250 el número de suicidios, solo en Alemania. Se podrían salvar muchas más vidas humanas si se prescribiera de forma más cabal. Así lo resumía cierto trabajo publicado en *British Medical Journal* en 2002: «El litio debería constituir la primera medida profiláctica para la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar».

¿Cómo actúa este ion metálico de número atómico 3? Durante mucho tiempo se vivió de especulaciones acerca de las propiedades del litio y los procesos metabólicos cerebrales que regula. Hasta hace algunos años, los investigadores se centraban en los principales sospechosos: los neurotransmisores. De acuerdo con tal hipótesis, el cerebro contendría una cantidad excesiva de un neurotransmisor o deficitaria de otro, y el litio se ocuparía de eliminar semejante desequilibrio.

La explicación no es del todo incorrecta. Con toda probabilidad, los neurotransmisores, como la serotonina, desempeñan alguna misión. Sin embargo, no resulta determinante, según lo demuestra el cambio rápido en la concentración de los neurotransmisores con el litio, cuyo efecto antidepresivo empieza a manifestarse después de una semana.

La ciencia se mostraba también incapaz de resolver por qué el litio regulaba el estado de ánimo de tales pacientes

En síntesis: Un metal ligero contra la tristeza

1 El litio es un metal alcalino que ocupa el número 3 en el sistema periódico de los elementos. Desde los años cincuenta del pasado siglo se conoce su poder para equilibrar a las personas maniacodepresivas. Se prescribe para combatir las oscilaciones del estado de ánimo y la psicosis.

2 Los comprimidos con sales de litio se descomponen en iones tras el contacto con los líquidos corporales. De esta manera actúan sobre procesos bioquímicos del interior de las neuronas.

3 Desde que se conocen los mecanismos de acción del litio, se considera que podría ayudar frente a muchas enfermedades neurodegenerativas, como el alzhéimer o los ictus.

según la necesidad, ya sea levantándolo o aplacándolo y, en cambio, no modificaba el ánimo de las personas sanas. La denominada hipótesis del inositol, de los años ochenta, ofrecía una primera explicación al proponer que el litio suprimía la producción del azúcar inositol, esencial para la transmisión de las señales en el interior de una célula nerviosa. La clave estriba en que el litio modifica el sistema de señales solo cuando se evidencia intensamente activo, como sucede con las personas enfermas.

En los últimos años, sin embargo, ha venido tomando cuerpo un nuevo planteamiento sobre la terapia de la enfermedad maniacodepresiva y de la depresión pura. Los científicos han comprobado que las alteraciones biológicas de los pacientes bipolares no se limitan a la química cerebral, ya que la estructura del cerebro tampoco es «normal»: al parecer, poseen menos sustancia gris, que, en esencia, se compone de los somas de las neuronas. Según la región cerebral que se analice, puede haber un déficit de hasta el 40 por ciento. Las células nerviosas se encuentran destruidas o quizá no llegaron nunca a estar presentes.

Con la administración de litio, el volumen de la sustancia gris del cerebro puede recuperarse y aumentar hasta un 8 por ciento en cuatro semanas. Así lo descubrió el grupo dirigido por Husseini Manji, del Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU., en 2000. El crecimiento de algunas regiones cerebrales resultó incluso muy superior. En algunos experimentos con ratones, las células nerviosas de una región del hipocampo, esencial para la memoria, se multiplicaron en un 25 por ciento tras la administración del litio. Para ello, el litio inhibía GSK-3, una sustancia que a su vez frenaba la aparición de células nuevas.

El aspecto más destacado de este descubrimiento es que, bajo la influencia del litio, brotan nuevas células cerebrales o se evita la destrucción de las neuronas, con lo que este metal ligero parece predestinado a actuar también frente a otras enfermedades neurodegenerativas. ¿Podrían el litio y, quizá también, otros medicamentos utilizados contra los trastornos bipolares actuar de una manera general frente a otras enfermedades que destruyen el sistema nervioso, desde lesiones de la médula espinal hasta secuelas de los ictus pasando por la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer? Los primeros trabajos apuntan hacia una respuesta positiva.

En el caso del alzhéimer, las células cerebrales se destruyen porque se modifica la proteína Tau de su estructura y se enrolla formando las fibrillas características. En estos procesos vuelve a intervenir GSK-3, de modo que el litio podría resultar eficaz. El grupo de Yuan Su, de los laboratorios Lilly en Indianápolis, observó durante sus experimentos con ratones transgénicos con síntomas de la enfermedad de Alzheimer que el litio impedía la muerte celular paulatina.

Otros grupos analizan si las personas maniacodepresivas, tratadas durante años con litio, enferman menos de alzhéimer. Así parece desprenderse de un estudio restringido con 74 probandos en la Universidad de São Paulo: solo el 4 por ciento de los sujetos tratados con litio padecía alzhéimer, frente al 21 por ciento de los no tratados. En esta misma dirección apuntan los datos inéditos de Jules Angst, de la Universidad de Zúrich. Ante ese cúmulo de pruebas, algunos demandan cautela. Es el caso de Dietrich van Calker, de la Clínica Universitaria de Friburgo: «Tomar litio para prevenir el alzhéimer resultaría un poco exagerado».

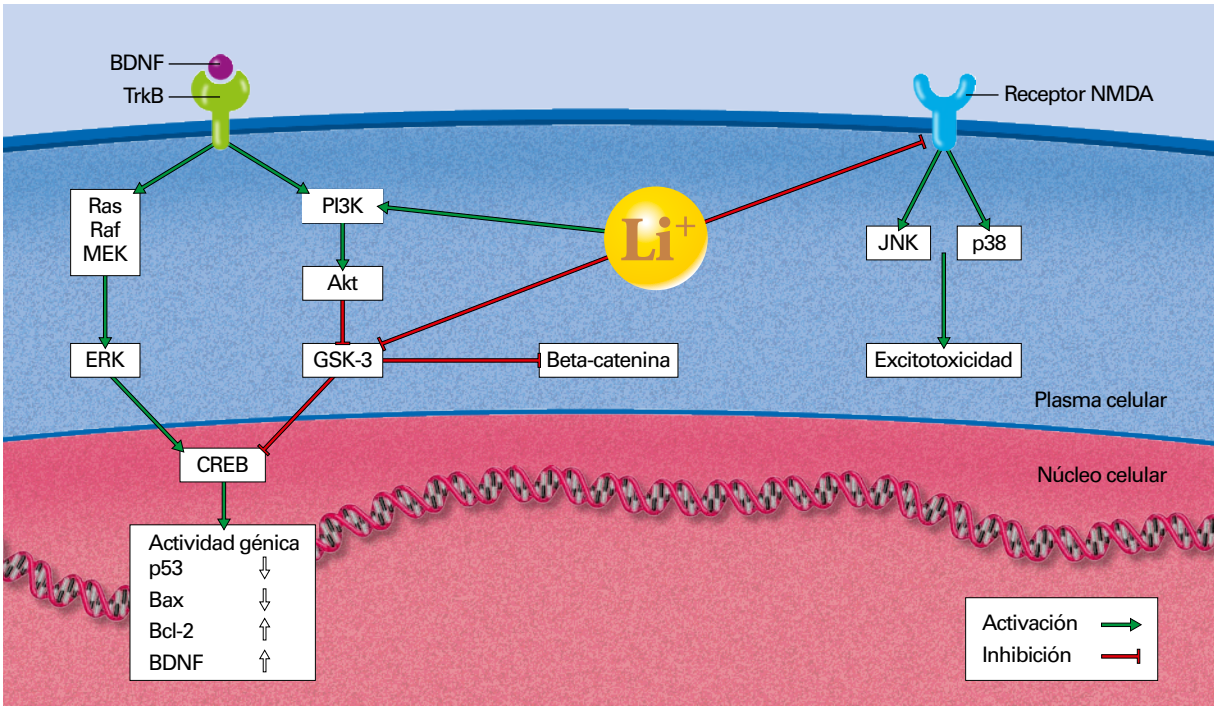
Protección frente al alzhéimer en los ratones

El registro satisfactorio de este metal alcalino parece abrir ahora nuevos capítulos. El litio quizás ofrezca luz a las personas que padecen corea de Huntington, un trastorno hereditario. Estos enfermos de baile de San Vito, antes de sufrir un lento declive del pensamiento y de la memoria en las fases avanzadas, así como depresión, experimentan movimientos violentos e incontrolados. El motivo se debe a la disminución de volumen del cuerpo estriado del cerebro de estos pacientes que, en condiciones normales, aplaca las sacudidas.

Durante experimentos con ratones, De-Maw Chuang y sus colaboradores, de los Institutos Nacionales de la

EL AUTOR

Jochen Paulus es psicólogo y periodista científico.



ART FOR SCIENCE / *GEHIRN UND GEIST*; FUENTE: AKIHIKO WADA ET AL. EN *J. OF PHARMACOLOGICAL SCIENCES*, VOL. 99, 2005

Así actúa el litio: aparecen nuevas neuronas y las antiguas viven más tiempo

El litio modula la actividad de las neuronas en muchos lugares. Influye en los procesos bioquímicos que activan los genes del núcleo celular. De ahí que crezcan nuevas neuronas y las antiguas puedan sobrevivir más.

En el comienzo de una importante cascada se sitúa una enzima, llamada PI3K (3-quinasa de los fosfoinosítidos) que se activa por la unión con el litio. Además, la sal impide que otras sustancias inactiven PI3K. La enzima se utiliza, en colaboración con otra enzima, Akt, para mantener niveles reducidos del GSK-3 (glucogenosintasacina-sa-3). Si esta se descontrola, puede destruir las neuronas. Además, el litio inhibe directamente también GSK-3 y bloquea su actividad enzimática.

Por todas estas vías se evita, en última instancia, el efecto nocivo de GSK-3, por ejemplo, la interposición en el camino de la proteína beta-catenina, implicada en la génesis de la enfermedad de Alzheimer. Además, GSK-3 puede impedir que una proteína del núcleo celular, llamada CREB, acometa su trabajo provechoso.

CREB procura, por una parte, que los genes de ciertas proteínas nocivas, situados en el núcleo celular, sean objeto de una lectura más lenta, con lo que se reduce la producción de las proteínas. Así ocurre con Bax y p53. Ambas median en el efecto destructor que puede desplegar el exceso de glutamato: hiperexcitación de las neuronas con muerte posterior de las mismas, en un episodio de excitotoxicidad.

Por otro lado, CREB se ocuparía de un aumento en la producción de otra serie de sustancias, entre ellas Bcl-2 (proteína 2 del linfoma de linfocitos B). Se encarga, pues, de que las neuronas se regeneren mejor después de las lesiones y, además, impide que se inicie el programa de apoptosis o suicidio celular. El litio puede duplicar la concentración de Bcl-2 en el lóbulo frontal.

La cantidad del factor neurotrófico cerebral BDNF aumenta notablemente bajo el efecto de las sales de litio, lo que protege aún más a las neuronas de su muerte prematura. Así lo demuestran los experimentos. En este caso, el litio pierde su efecto protector.

El BNDF actúa a través de una tirosinquinasa (TrkB) de receptores. Esta estimula, a su vez, la enzima PI3K, con la que empieza toda la cadena reactiva. Al mismo tiempo, se pone en marcha la segunda cascada, que figura en la parte izquierda de la gráfica. Esta también activa, a través de varios pasos intermedios, a CREB, de modo que el litio participa de una forma algo indirecta. Además, este metal ligero interviene en otro proceso, que se sitúa en la parte superior derecha. Esta vez, ocupa directamente el receptor NMDA, que responde al glutamato. El exceso de este transmisor determina, como ya se ha indicado, la destrucción de neuronas. El litio bloquea ese mecanismo letal, al cambiar la estructura del receptor de NMDA.

El primer psicofármaco

FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD JOHNS HOPKINS (*Jamison*); COLLEGIUM INTERNATIONALE NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGICUM (*Schou*)

Un día maravilloso en la vieja Nueva Orleans: la investigadora de la manía Kay Jamison decidió hacer novillos en la reunión anual de la Sociedad Psiquiátrica Norteamericana. Le apetecía una travesía en barco por el Mississippi con un antiguo colega danés. Durante la conversación salió a colación el motivo por el que Jamison había dedicado su trabajo a los trastornos bipolares. Ante el titubeo de esta (todavía no había dado a conocer su propia enfermedad), el profesor le echó un capotazo: «Tal vez debería explicarte por qué me ocupo yo de ella».

Se trataba de Mogens Schou (1918-2005), pionero en la investigación sobre el litio. Durante el paseo por el río le contó cuán desesperado se hallaba buscando un medicamento contra el trastorno bipolar que padecía cierto familiar. Jamison y Schou esbozaron sus árboles genealógicos sobre unas servilletas de papel. Con círculos y cuadrados negros simbolizaron las personas enfermas y, con asteriscos, las tentativas conocidas de suicidio.

Schou se puso a trabajar con el litio en 1951 tras recibir un informe de John Cade (1912-1980), en el que este psiquiatra defendía una teoría curiosa para la mente actual. Consideraba los trastornos psíquicos la consecuencia de una intoxicación por una sustancia desconocida, contenida en los compuestos nitrogenados de la orina del paciente.

Cade necesitaba uratos (sales del ácido úrico) hidrosolubles para inyectarlos a cobayas con fines experimentales. El azar quiso que el urato de litio resultara la sal más soluble. Para sorpresa de Cade, todos los animales tratados sobrevivieron, mientras que la mitad de los que no habían recibido la sal de litio fallecieron al inyectar la orina. Sospechó del efecto protector del litio y administró en otra ocasión carbonato de litio en una solución de urato. Entonces, los roedores volvieron a sobrevivir a la administración de la orina tóxica, pero reaccionaron de manera apática.

Más tarde, Cade examinó su nuevo «tranquilizante», el litio, con 10 varones. Obtuvo un éxito redondo.

Salud Mental de EE.UU., indujeron síntomas parecidos mediante la inyección de ácido en el cuerpo estriado. Pero si esas mismas ratas recibían litio desde dos semanas antes, los roedores resistían bastante mejor el ataque ácido del cerebro. El litio no solo detuvo la destrucción de las neuronas, sino que, al suprimir GSK-3, procuró la aparición de nuevas células. En estos momentos, se analiza en varios estudios —entre ellos, el de la Charité de Berlín— si el litio no solo podría ayudar a los ratones enfermos, sino también a las personas afectadas.

El corea de Huntington aflige solo a una de cada 10.000 personas, mientras que las víctimas de ictus son multitud. En un accidente cerebrovascular se destruyen montones de células nerviosas que dejan de recibir suficiente oxígeno a raíz de un bloqueo arterial o de una hemorragia cerebral. El neurotransmisor glutamato desempeña una misión nociva en esta muerte celular. Se libera en tales cantidades, que estimula intensamente los receptores NMDA de la superficie de la célula neuronal, causando efectos tóxicos. Además, se produce más GSK-3 del que las células nerviosas pueden tolerar.

Se supone que el litio opera sobre estas dos cascadas fatales y previene en buena medida el daño cerebral. Lo demostró el grupo de Chuang en el año 1998. En sus ensayos, obstruyeron uno de los flujos arteriales cerebrales más importantes de las ratas. Si los roedores recibían litio con anterioridad, el infarto de la región afectada alcanzaba la mitad del tamaño que el de los animales de control. La magnitud de las parálisis resultantes y las alteraciones de la postura corporal de los animales explorados disminuyeron considerablemente.

Efectos secundarios maravillosos

Chuang opina que se podría administrar litio si cabe esperar un ictus después de una operación de corazón. La mayoría de los operados sufre un infarto cerebral de manera inesperada. El litio puede reducir el daño si se toma a los tres segundos del fatal episodio.

Pero no todo se resume aquí. Ese metal alcalino podría ayudar a los pacientes con tumores cerebrales que necesitan radioterapia. La radiación puede dañar las células nerviosas, sobre todo del hipocampo. La administración previa de litio protege las neuronas, si atendemos a los resultados obtenidos por Dennis Hallahan, de la Universidad Vanderbilt de Nashville, en experimentos con ratones. Tras la administración de litio, más células sobrevivieron a la radiación y los roedores manifestaron menos problemas para salir de un laberinto.

Las esperanzas terapéuticas se han asentado tras los experimentos con lesiones de la médula o del nervio ciático de animales. Y se han cosechado los primeros éxitos entre ratones con demencia secundaria a infección

El paciente W. B., descrito como «hiperactivo, malvado y marginado», se tranquilizó enseguida tras la administración del litio. Se descubría un medicamento que mitigaba los síntomas de una enfermedad psíquica.

El litio desencadenó una revolución psicofarmacológica, rememora Ronald R. Fieve, de la Universidad de Columbia. A menudo, se considera a la clorpromazina el primer psicofármaco, pero su efecto mitigante de los trastornos psicóticos se descubrió en 1952, es decir, tres años más tarde que el de las sales de litio.

No obstante, el informe de Cade, publicado en una revista australiana, recibió poca atención, y hubiera pasado inadvertido de no haber llegado a las manos de Schou. Éste encontró fascinantes los resultados, quizá poco protocolarios. Junto con colaboradores de la Universidad de Aarhus llevó a cabo el primer estudio controlado con un psicofármaco. Cuando publicó sus conclusiones en 1954, no quedaba duda de que el litio surtía efecto frente a las manías.

Sin embargo, hubieron de pasar todavía 10 años para que el medicamento se generalizara. Durante los años sesenta se libró una «batalla alrededor del litio». En las revistas especializadas aparecían ataques violentos; hubo quien tildó de paranoico al mismo Schou. El nuevo principio activo afrontó enormes dificultades en los Estados Unidos. Allí se utilizaba, ya en los años cuarenta, el cloruro de litio como sucedáneo de la sal. Algunos cardiópatas habían fallecido por tomar cantidades excesivas de esta sal. Por eso, los estadounidenses preferían que los pacientes maníacos recibieran «una camisa química de fuerza con grandes cantidades de clorpromazina», recuerda Ronald Fieve.

El propio Fieve evaluó finalmente el litio de forma sistemática entre pacientes con ideas delirantes. Además, en 1964, la Universidad de Texas le remitió a un profesor maníaco para su tratamiento. Este profesor trabajaba simultáneamente en 20 libros y 50 artículos especializados, hablaba sin descanso y apenas dormía. Unas semanas después del tratamiento con litio, se había tranquilizado y pudo regresar a su universidad de origen. Después de que Fieve publicara los resultados positivos de su estudio, el litio recibió finalmente la aprobación como medicamento en los Estados Unidos en 1970.

Schou jamás se olvidó de esta sustancia. A lo largo de cinco decenios prescribió el litio e investigó sus efectos. Cuando murió en septiembre de 2005, a la edad de 86 años, acababa de regresar de un congreso y planeaba ulteriores estudios clínicos.

Tres años después de su viaje en barco con Schou, Jamison escribía: «Debo confesar con dolor que, sin este medicamento, me hallaría muerta hace tiempo o recluida en un sanatorio».

por el VIH. Los progresos han repercutido en el tratamiento de la psicosis humana: se sabe que las malformaciones del sistema nervioso contribuyen a menudo a la génesis de la psicosis y podrían, quizá, prevenirse con el litio.

Gregor Berger, de la Universidad de Melbourne, evalúa las sales de litio desde hace un año. Sus probandos son adultos de 30 años, portadores de un altísimo riesgo genético para la esquizofrenia y otras psicosis. Hasta la fecha, ninguno de los sujetos ha sufrido la enfermedad. Desde un punto de vista estadístico, al menos uno de cada cuatro debería haber manifestado un brote en el transcurso de un año, puesto que la esquizofrenia se da, de preferencia, en las primeras fases de la vida adulta.

Es pronto para afirmar si las acciones diversas que despliega el litio en los estudios piloto y en los experimentos con animales resistirían un escrutinio más minucioso. Para Michael Bauer, de la Charité de Berlín y presidente del Grupo Internacional para el Estudio del Litio (IGSLI), la cuestión sigue abierta, sin dejar de reconocer la solidez de los resultados obtenidos hasta la fecha.

Pese a denominarse la «aspirina del cerebro», el litio no puede tomarse sin reparos, como si de un comprimido contra las cefaleas se tratara. La dosis curativa del litio se sitúa peligrosamente cerca de la dosis tóxica, por lo que hay que controlar en todo momento su concentración en sangre. En estos casos, las reacciones adversas habituales, como temblor de manos y opresión gástrica, suelen resultar leves. De todas maneras, muchos pacientes engordan bastante.

El mayor inconveniente del litio radica, con todo, en su precio. Con estas sales, baratísimas, los laboratorios farmacéuticos no pueden ganar dinero, pues un elemento químico no se puede ni siquiera patentar. Los estudios clínicos sí resultan caros. Por ese motivo, la industria investiga moléculas que pudieran patentarse y desplegar acciones similares a las del litio. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 24

PARA SABER MÁS

Meine ruhelose Seele. Die Geschichte einer manischen Depression. K. Jamison. Goldmann, Múnich, 1999.

Lithium in the Prevention of Suicidal Behavior and All-Cause Mortality in Patients With Mood Disorders: A Systematic Review of Randomized Trials. C. Cipriani et al. en *American Journal of Psychiatry*, vol. 162, págs. 1805-1819, 2005.

Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide. M. Bauer, P. Grof, B. Müller-Oerlinghausen. Taylor & Francis, Abingdon, 2006.

Die Lithiumtherapie affektiver Störungen. Praktische Informationen für Ärzte, Patienten und Angehörige. M. Schou. Thieme, Stuttgart, 2005.

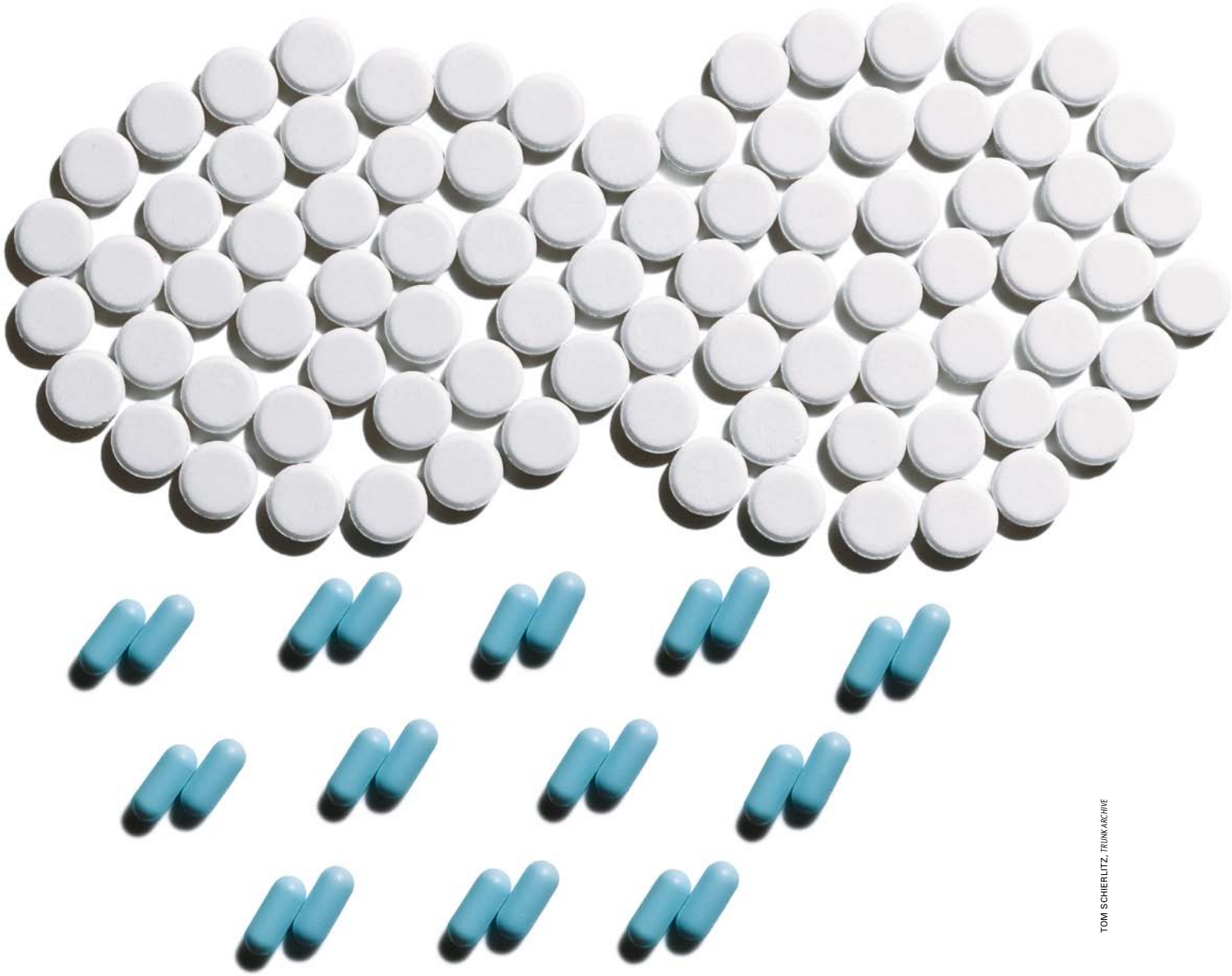
FARMACOLOGÍA Los antidepresivos de las farmacopeas dejan mucho que desear. Tardan semanas en surtir efecto y fracasan en muchos pacientes. Los laboratorios investigan una medicación más eficaz

Terapia de la depresión

ROBIN MARANTZ HENIG

Una mujer joven que firma en Internet con el seudónimo blueberryoctopus (*Hapaloclaena maculosa*, uno de los animales más letales) contaba sus problemas con los antidepresivos que tomó durante tres años, indicados, sobre todo, para remediar la ansiedad y los ataques de pánico. Lo hizo en la página web Experience Project. Tomaba Paxil, uno de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) más conocidos, pero terminó por dejarlo porque anulaba su apetito sexual. Cambió a Xanax, un ansiolítico que le devolvió la libido, aunque a expensas de la reaparición de los síntomas. Después volvió al Paxil, para sustituirlo, luego, por Lexapro (otro ISRS); luego Pristiq, un antidepresivo que pertenece a una clase emparentada, los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Por la fecha en que redactó ese escrito, estaba tomando otro ISRS, Zoloft, más Wellbutrin (un primo de los IRSN que afecta a la actividad de la dopamina y la de la norepinefrina); buscaba con ello contrarrestar los efectos secundarios sexuales que le producía el Zoloft. «No noto demasiada diferencia con el Wellbutrin, pero ahora estoy con la dosis más baja. Voy a volver al psiquiatra la próxima semana y quizá la subirá. Quién sabe», indicó.

De ese modo podemos sintetizar la estrategia típica de ensayo y error en la prescripción de antidepresivos, no solo para la depresión *per se* sino también para trastornos relacionados, como el que sufre blueberryoctopus. En cuanto a la táctica, podemos afirmar que «te hace sentir como un tablero de dardos», tal y como lo expresaba Andrew Solomon en su libro *El demonio de la depresión*, un clásico sobre la enfermedad. La aproximación terapéutica basada en el efecto tablero de dardos no se aplica instada exclusivamente por los efectos secundarios enojosos. Los ISRS y los IRSN, que han dominado el mercado de los antidepresivos desde su inicio en los años ochenta y noventa del siglo pasado, no ayudan a todos y



TOM SCHIERLITZ, *TRUNK ARCHIVE*

pueden fallar en más de un tercio de los pacientes. Un comprimido que hoy parece funcionar puede dejar de hacerlo mañana. Además, muchos fármacos necesitan varias semanas para que sus efectos comiencen a manifestarse, tiempo de espera que puede resultar especialmente peligroso. Según un informe publicado en 2006 en el *American Journal of Psychiatry*, entre los pacientes de mayor edad (de 66 años en adelante), la administración de ISRS quintuplica el riesgo de suicidio durante el primer mes de tratamiento respecto a los meses subsiguientes.

Los afectados necesitan antidepresivos que operen con mayor celeridad y eficacia. Pero el flujo de desarrollo de nuevos fármacos se está secando. De hecho, en los últimos años, Glaxo-SmithKline y otros gigantes de la industria farmacéutica han anunciado su intención de abandonar el diseño de nuevos fármacos en psiquiatría, ya que resulta una empresa demasiado cara, difícil y muy a largo plazo, aducen. Algunos científicos adscritos a laboratorios gubernamentales y universitarios, así como a compañías farmacéuticas de tamaño mediano, tratan de subsanar esas carencias. Que sus esfuerzos se vean coronados por el éxito es harina de otro costal. Sea como fuere, el desarrollo de nuevos fármacos constituye un asunto de máxima urgencia para los pacientes con depresión. A muchos ni la psicoterapia ni los medicamentos les ayudan; se desesperan mientras aguardan que les llegue algo con qué aliviar su dolor psíquico, incluidos los tratamientos experimentales (instalación de electrodos o trepanación).

La celeridad importa

Los investigadores afanados en la búsqueda de antidepresivos de acción rápida han estudiado compuestos relámpago, que levantan el humor con rapidez, con la esperanza de averiguar por qué operan con mayor presteza que los ISRS, que aumentan los niveles del mensajero serotonina. Uno de esos compuestos es la ketamina; se trata de un anestésico, un analgésico y una droga de abuso que popularmente se conoce como Special K. Entre otros

efectos, repercute en el estado de consciencia y provoca alucinaciones. Los experimentos con roedores muestran que puede resultar tóxico para las neuronas; ello la descarta como posible sustancia antidepresiva. Pero ello no obsta para reconocer su extraordinario valor a la hora de depurar las ideas acerca de cómo lograr que los antidepresivos reduzcan los síntomas con mayor rapidez. Tal y como ha demostrado el equipo de Ronald Duman y George Aghajanian, de la Universidad Yale, solo dos horas después de que se inyecte ketamina en ratas de laboratorio, los múridos empiezan a aumentar la síntesis de proteínas requeridas en la formación de nuevas sinapsis en la corteza prefrontal. (Las sinapsis son los puntos de contacto por donde fluyen las señales entre neuronas.) Se sabe que esa región del cerebro, situada justo detrás de los ojos, opera de un modo anómalo en los individuos depresivos. A las 24 horas de la inyección de ketamina, las ratas comienzan también a desarrollar nuevas espinas sinápticas a lo largo de las dendritas, que son las proyecciones de las células nerviosas que reciben señales de otras neuronas. A mayor número de espinas germinadas, mayor celeridad de la neurotransmisión. En los experimentos de Duman y Aghajanian, cuantas más espinas sinápticas brotan, menos conductas típicas de la depresión presenta el animal (como abandonar actividades en las que, en cualquier otra situación, se involucraría).

«A lo largo del último decenio, se han ido cosechando numerosas pruebas que demuestran que, en la depresión, se produce atrofia, no crecimiento, en la corteza prefrontal y el hipocampo», resume Duman, quien dirige el laboratorio de psiquiatría molecular de la Universidad Yale. «La ketamina revierte con rapidez esa atrofia» y restablece la normalidad. Se investiga ahora el ritmo exacto. En su grupo, examinan el cerebro de las ratas a las pocas horas de la inyección de ketamina para comprobar si se ha producido aumento de espinas sinápticas antes del transcurso de un día. La investigación complementaria sobre otro grupo de ratas deprimidas reveló que la ketamina inducía el crecimiento de espinas sinápticas. Para ello, Duman y su equipo se valieron de la activación de mTOR, una enzima neuronal. Y descubrieron esa conexión al administrar a los múridos un fármaco que bloquea la acción de la enzima. Suministraron ketamina a las ratas que tenían bloqueada mTOR. No pasó nada, lo que significaba que cuando se inhibía la molécula mTOR, la ketamina no ejercía ningún efecto en la proliferación de las espinas sinápticas ni en la reversión de la conducta depresiva. En otras palabras, la enzima mTOR necesitaba hallarse activa para que la ketamina indujera el desarrollo de espinas.

Dado que es demasiado arriesgado emplear ketamina como medicación rutinaria, los investigadores buscaron otros activadores de la mTOR. Sabían que la ketamina estimulaba la enzima al impedir que el glutamato (el principal neurotransmisor excitador del cerebro) actuara sobre el receptor NMDA (molécula de acoplamiento) en la superficie de las neuronas. Y ensayaron con otro bloqueador del NMDA, que desencadenaba también la activación de la mTOR, impulsaba con rapidez la formación de espinas y producía un efecto antidepresivo en ratas. En esa línea, Duman y su equipo se hallan inmersos en el examen de nuevos compuestos que bloquean los receptores de NMDA con una misma finalidad: averiguar si alguno de ellos podría resultar un antidepresivo de acción rápida.

Existe otro compuesto que eleva el humor con prontitud y que, como la ketamina, se expende ya en el mercado, aunque con otro fin. Se trata de la escopolamina, vendida como parches de piel para tratar el mareo. La escopolamina actúa sobre un circuito cerebral distinto del objeto de la ketamina; impide que el neurotransmisor acetilcolina, implicado en la atención y la memoria, se una a moléculas conocidas como receptores muscarínicos.

Hacia los años setenta, algunos investigadores repararon en que la manipulación de la acción cerebral de la acetilcolina podía provocar depresión. Cuando a pacientes bipolares, que oscilan entre estados maníacos y depresivos, se les administraba, durante la fase maníaca, un fármaco que potenciaba la función señalizadora de la acetilcolina, desarrollaban al cabo de una hora síntomas depresivos, tales como tristeza y letargia. Además, cuando los sujetos depresivos tomaban un compuesto que

En síntesis:
Lentos y poco eficientes

1 Los antidepresivos actuales necesitan varias semanas para aliviar los síntomas. En algunas personas no alcanzan el fin deseado, y si lo alcanzan hoy, pueden dejar de hacerlo mañana.

2 Se necesitan agentes de acción más rápida y basados en nuevos mecanismos. No obstante, el desarrollo de estos compuestos no se encuentra entre las prioridades de las grandes farmacéuticas.

3 Los laboratorios oficiales y universitarios, así como algunas compañías farmacéuticas de tamaño medio, tratan de llenar el vacío y tienen algunos planes interesantes.

LA AUTORA

Robin Marantz Henig, colaboradora del *New York Times Magazine*, es periodista especializada en ciencia y salud.

La historia en números: Un gran vacío

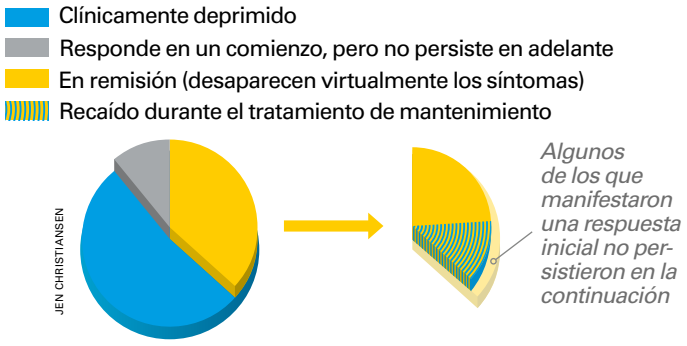
Los datos del ensayo Star*D subrayan la necesidad de mejores antidepresivos. Este ensayo monitorizó los efectos de la terapia farmacológica en unos 3000 pacientes. Los resultados, publicados en 2006, muestran que, si bien la medicación cura a muchos, un segmento importante de los pacientes no responde del todo o recae incluso cuando los agentes funcionan durante cierto tiempo. Los fármacos pueden tardar semanas en alcanzar su punto máximo de eficacia.

Al principio del ensayo, los pacientes recibieron citalopram (Celexa), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que se prescribe actualmente de forma generalizada. A los que no mejoraron se les ofreció la posibilidad de varios tratamientos alternativos, pudiendo cambiar un máximo de tres veces. Los sujetos que respondieron a la terapia fueron seguidos durante un año mientras se encontraban en régimen terapéutico de mantenimiento.

Los datos que se presentan a continuación provienen de la primera fase del ensayo terapéutico con citalopram. En general, el 67 por ciento de los pacientes que pasaron por todas las fases del ensayo obtuvieron mejoría (al menos durante un tiempo), pero en cada fase sucesiva disminuía el porcentaje de individuos que se restablecían y aumentaba la probabilidad de recaída.

«Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A Star*D Report», por A. John Rush et al., en *American Journal of Psychiatry,* vol. 163, n.º 11, noviembre de 2006

El mejor caso:
resultados de la primera fase del tratamiento de Star*D



Respuesta al antidepresivo
Los síntomas del 37 por ciento de los sujetos tratados remitieron en un período de 6,3 semanas. (El grupo de los que mejoraron pertenecía al 49 por ciento de los que respondieron; es decir, que sus síntomas se redujeron al menos a la mitad.)

Tasa de recaída
El 34 por ciento de los pacientes cuyos síntomas remitieron cuando empezaron el tratamiento de mantenimiento volvieron a presentar síntomas durante los 12 primeros meses.

aumentaba los niveles cerebrales de acetilcolina, la depresión se incrementaba. Podría inferirse de ello que los investigadores de antidepresivos inéditos abordaran formas de inactivar la acetilcolina. No obstante, el interés inicial quedó obstruido por el primer neurotransmisor de la lista en aquella época, la serotonina. De hecho, muchos psiquiatras pensaban que lo que hacía que los ISRS fueran tan útiles era, precisamente, que no actuaban sobre circuitos cerebrales que empleaban acetilcolina. E ignoraron la acetilcolina al pensar que los antidepresivos más antiguos, a diferencia de los ISRS, presentaban tantos efectos secundarios porque actuaban sobre el sistema colinérgico, en particular sobre los receptores muscarínicos, que forman parte de un subgrupo de receptores de acetilcolina distribuidos por todo el cerebro.

Por consiguiente, encontrar un fármaco que actuara específicamente sobre los receptores muscarínicos, sin efectos secundarios importantes, de acción rápida y eficaz, pugnaba contra los supuestos comúnmente aceptados. Pero tales son las propiedades que los científicos descubren en la escopolamina.

En un ensayo clínico en el que participaron 22 personas diagnosticadas con depresión, el equipo de Maura Furey, de la división de terapias experimentales y fisiopatología del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), observó que la inyección intravenosa de escopolamina aliviaba los síntomas en tres días. Los propios pacientes declararon que ya se sentían mejor a las veinticuatro horas de la inyección. Al final de las cuatro semanas de ensayo, casi dos tercios de los sujetos mostraron una mejoría significativa de los síntomas; en la mitad, remitieron. Estos efectos beneficiosos duraron cuatro semanas después de la dosis postrera. Esos mismos resultados se replicaron, más tarde, en otros 22 pacientes depresivos.

El NIMH espera encontrar una compañía farmacéutica que haga las pruebas y los ensayos clínicos necesarios para sacar la escopolamina al mercado como un antidepresivo de acción rápida. Furey se muestra «extremadamente decepcionada» de que todavía no haya habido interesados, considerando cuán bien funciona. Cierto es que la vía de administración representa un obstáculo. Administrar escopolamina intravenosa según hacen al-

gunos anestesiólogos, resulta poco práctico. Como parche de piel, los niveles del fármaco en sangre no bastan; como fórmula de administración oral, la mayor parte de la escopolamina se elimina a través del sistema digestivo. Furey trabaja ahora en encontrar un modo de administración práctico y efectivo.

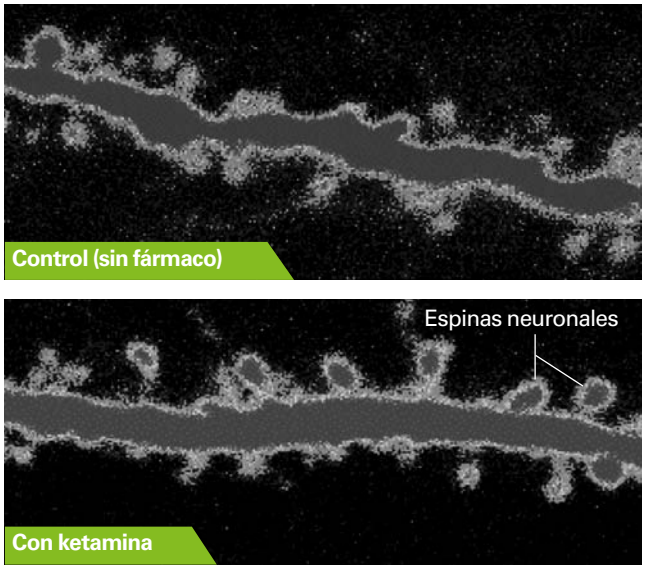
Una solución para el resto

El otro gran inconveniente de la actual generación de antidepresivos, además del tiempo que tardan en empezar a surtir efecto, es que no funcionan para todo el mundo. Para resolver este problema, la investigación se centra en varios mecanismos de acción no explorados. Se está estudiando una segunda clase de receptores de la acetilcolina, los receptores nicotínicos, que responden también a la nicotina. En concreto, un equipo de Targacept, una pequeña compañía biofarmacéutica de Winston-Salem (Carolina del Norte), ha comenzado a trabajar en TC-5214, un fármaco experimental que bloquea un receptor nicotínico específico. Esperan comercializar el compuesto como tratamiento adicional en el caso de que no baste la administración de un solo antidepresivo para reducir los síntomas.

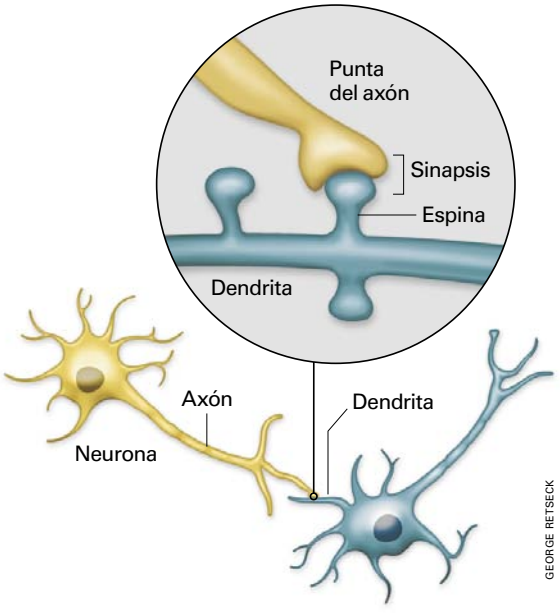
En ensayos iniciales en los que participaron 265 voluntarios, los pacientes que no respondieron al tratamiento solo con el ISRS citalopram (Celexa) tomaron TC-5214 o un placebo añadido al régimen terapéutico. En 2009, Targacept informó de que los sujetos que tomaron citalopram y placebo mejoraron en 7,75 puntos un parámetro estándar de evaluación (la escala de Hamilton para la depresión), mientras que los que tomaron citalopram y el fármaco experimental mejoraron en 13,75 puntos.

AstraZeneca acordó entonces con Targacept el desarrollo de más estudios extensivos de eficacia (ensayos en fase III), en los que los sujetos recibieron un placebo o el TC-5214, además del antidepresivo original. Los dos primeros ensayos, en los que participaron 614 voluntarios, anunciaron resultados descorazonadores (en comparación con el grupo de control, no hubo mejoría en las puntuaciones de depresión a las ocho semanas). Pero Targacept y AstraZeneca siguen adelante con otros dos ensayos de eficacia ya planificados, en los que participan más de 1300 voluntarios de centros de todo el mundo, y un estudio de seguridad a largo plazo.

Con un mecanismo de acción independiente de los efectos ejercidos sobre la serotonina o la norepinefrina, el antagonista de los receptores nicotínicos de Targacept ayuda a pacientes depresivos que no encuentran mejoría con los fármacos disponibles. Para subvenir a los sujetos que no responden, importa dar un giro aún más radical. En vez de incidir en la señalización de uno u otro receptor, debe actuarse sobre un proceso biológico distinto. Nos referimos a la neurogénesis (desarrollo de nuevas neuronas), en particular a la del hipocampo, estructura situada en la base del cerebro; se la considera una de las dos regiones del cerebro adulto donde se produce la neurogénesis.



CORTESÍA DE GEORGE AGHAJANIAN Y RONG-JIAN LIU, UNIVERSIDAD YALE



GEORGE RETSECK

En las dendritas de las neuronas brotan súbitamente nuevas espinas en ratas tratadas con ketamina (*arriba*). Las espinas son estructuras que reciben señales de otras neuronas (*diagrama*). La respuesta puede explicar por qué esa sustancia eleva el estado de ánimo en individuos deprimidos horas después de ser administrada. La ketamina presenta demasiados riesgos para su administración rutinaria. Los científicos buscan sustancias más seguras y con idénticos efectos rápidos a propósito de las espinas.

Hace tiempo que los cambios estructurales operados en el hipocampo se vincularon con la depresión. La autopsia cerebral de personas clínicamente deprimidas muestra a menudo atrofia y reducción significativa del volumen de la región. Los ISRS y los IRSN administrados alivian la depresión no solo al modificar los niveles de serotonina, sino también al aumentar la génesis de nuevas células en el hipocampo. Pero este desarrollo procede con lentitud, por cuya razón probablemente tardan tanto en aparecer los efectos positivos del fármaco. Investigadores de Neuralstem, empresa farmacéutica radicada en Rockville (Maryland), confían en haber dado con un modo distinto de estimular la neurogénesis y mantenerla, incluso después de interrumpido el tratamiento.

Hasta obtener la clave, los investigadores de Neuralstem usaron cultivos de células madre neuronales derivadas de células humanas de hipocampo, los únicos cultivos de este tipo en el mundo, según la compañía. Primero cribaron unos 10.000 compuestos para observar sus efectos en los cultivos de células de hipocampo. Según Karl Johe, jefe científico del proyecto, se trataba de identificar qué compuesto aumentaba la tasa de proliferación celular a los siete días. No llegaron a 200 los que superaron la prueba; de estos, el equipo de Neuralstem detectó una docena de compuestos candidatos que parecía que estimulaban la neurogénesis hipocampal. En 2004, empezaron los ensayos sobre animales, consistentes en inyectar las preparaciones a ratones normales sanos. Se administraron los compuestos más adecuados para instar el desarrollo de nuevas células hipocampales en ratones con conducta depresiva. A partir de ese protocolo surgió el compuesto más prometedor.

Neuralstem ha iniciado las primeras pruebas de seguridad (fase I) de NSI-189, en forma de comprimido, en humanos. En las pruebas de eficacia se recurrirá a la imagen por resonancia magnética para determinar si el fármaco aumenta la neurogénesis y se usarán otras medidas para establecer si alivia los síntomas de la depresión. Mas, incluso en el caso de que el NSI-189 funcione, no será de efectos rápidos. «No es como darle un fármaco a quien sufre epilepsia para detener el acceso de inmediato —expone Johe—. Este tratamiento requiere cambios genéticos en la célula.» La atrofia del hipocampo tarda años en producirse; revertir el proceso también necesitará un largo período. Cabe esperar que los efectos sean de larga duración, de modo que el NSI-189 se necesite de forma intermitente. Pero se trata, en puridad, de una mera posibilidad.

Ahondar en las raíces

Sabemos ahora que la inflamación crónica, relacionada con el cáncer, la arteriosclerosis, la diabetes y otras enfermedades, contribuye a la depresión. Esta observación ha abierto una nueva perspectiva del problema: gracias a varias líneas de investigación, se ha puesto de manifiesto el nexo entre depresión e inflamación, que es la respuesta característica del cuerpo ante un invasor. De acuerdo con ciertos estudios, las personas deprimidas presentan en la circulación concentraciones elevadas de citoquinas, unas proteínas de pequeño tamaño que orquestan los procesos inflamatorios. Citoquinas son la interleucina-6 y el FNT-alfa. Además, hará unos diez años que, cuando se administraban citoquinas inflamatorias en el tratamiento del cáncer de piel, los pacientes se deprimían. «Entrevisté a uno de estos pacientes de cáncer hace tiempo —comenta Andrew Miller, director de oncología psiquiátrica en el Instituto Winship de Cáncer de la Universidad Emory—, y me sorprendió que su depresión se pareciera tanto a la habitual en mi consulta psiquiátrica.»

Las citoquinas resultan particularmente perversas porque interfieren en la neurogénesis inducida por ISRS e IRSN. «Si eliminas la neurogénesis, pierdes la base sobre la que descansan los antidepresivos», declara Miller. Este efecto ayuda a explicar por qué las personas deprimidas con los niveles de inflamación más altos son también las más difíciles de tratar. En el año 2006, un grupo de investigadores publicó en *Lancet* que Etanercept, un fármaco que se estaba ensayando para tratar soriasis en 618 sujetos, a menudo aliviaba la depresión, incluso en aquellos cuya soriasis no mejoró. Al parecer, ese efecto surge de la neutralización de la citoquina inflamatoria FNT-alfa. «En este punto, uno debería acudir enseguida a su médico y pedir ese medicamento para la depresión», dijo en aquel momento uno de los miembros del equipo, Ranga Krishnan, de la Universidad Duke, indicando que los resultados concernientes a la depresión fueron anecdóticos. Pero el aspecto científico se les ofrecía apasionante.

Miller encontró también apasionante la ciencia y se puso en contacto con Krishnan para pergeñar el ensayo de un antagonista de la citoquina en el tratamiento de la depresión: Remicade, un antiinflamatorio ya en uso que se administraba en la terapia de la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias. Se necesitaron más de cinco años, pero Miller y Charles Raison, compañero suyo en Emory, consiguieron financiación del NIMH para realizar el estudio. Han terminado el ensayo de Remitant en 60 pacientes depresivos resistentes al tratamiento. Han obtenido ya hallazgos prometedores.

Algunos investigadores han vuelto a fijar la mirada sobre la serotonina, si bien ahora buscan impulsar su actividad de un modo distinto: aumentando el número de receptores de serotonina disponibles para responder al neurotransmisor en las sinapsis. Con mayor radicalidad incluso, se han propuesto lograr dicho efecto mediante terapia génica, una expresión que no goza de particular favor entre los biólogos. Cierto es que se han anunciado ya unos primeros éxitos en terapia génica de la enfermedad de Parkinson. Uno de los estudiosos de esta patología se ha aplicado en conseguir otro tanto con la depresión.

El gen candidato para la terapia de la depresión es el *p11*, que cifra una proteína necesaria para el transporte

TOM SCHIERLITZ, *TRUNKARCHIVE*

de ciertos receptores de serotonina hasta la superficie celular. Sin *p11*, los receptores permanecen atrapados en el interior de la célula, privados de capacidad de respuesta a los mensajes de la serotonina. En el año 2006, Paul Greengard y su equipo, de la Universidad Rockefeller, demostraron que los roedores con conductas de índole depresiva (abandono de actividades que antes les producían placer, por ejemplo) tenían niveles bajos de *p11*. Autopsias de personas que habían sufrido depresión revelaban también niveles por debajo de lo normal.

Los ratones *knockout* desarrollados en el laboratorio de Greengard (ratones en los que el gen *p11* había sido eliminado) mostraron conductas parecidas a la depresión. El paso siguiente consistió en averiguar si, al administrar un gen *p11* funcional a los ratones que no lo tenían, se aliviarían los síntomas. A esa tarea se aplicó Michael Kaplitt, director del laboratorio de neurocirugía molecular de la facultad de medicina de Weil Cornell. Él y su equipo habían emprendido ya estudios similares de terapia génica para el párkinson. Usando el mismo adenovirus inactivado que le había servido para administrar un gen a los pacientes de párkinson, introdujeron el gen *p11* directamente en el núcleo accumbens de ratones carentes de dicho ADN. Su conducta depresiva remitió.

Cada neurocientífico tiene su área cerebral preferida. La de Kapplit es el núcleo accumbens, un centro cerebral importante para la recompensa y el placer, donde actúa la dopamina. Un síntoma frecuente de la depresión, la anhedonia (incapacidad para sentir placer de la vida), se cuenta entre los más devastadores y se halla, probablemente, relacionado con la señal de la dopamina. Le atrae también dicha estructura porque los estudios con RM funcional sobre animales y humanos muestran que está extensamente conectada con multitud de regiones del cerebro conocidas por su implicación en la depresión.

Aduce una tercera razón: el núcleo accumbens ha constituido ya diana quirúrgica en otro tratamiento experimental para la depresión, la estimulación cerebral profunda (ECP). Se implanta un electrodo en el núcleo accumbens de modo permanente y se inducen a través del mismo impulsos eléctricos periódicos [*véase* «Neuromodulación contra la depresión resistente», por C. V. Torres Díaz y otros; Mente y Cerebro 55, 2012].

Según Kaplitt, la terapia génica que se realice directamente en el cerebro será más simple que la estimulación cerebral profunda: «En vez de un electrodo, introduciríamos este pequeño catéter y no dejaríamos ningún dispositivo dentro». (En la estimulación cerebral profunda no solo el electrodo está en el sitio de forma permanente, sino también el neuroestimulador, un dispositivo marcapasos, implantado cerca de la clavícula, que genera impulsos eléctricos.) En su trabajo sobre el párkinson, Kaplitt y su grupo corroboraron la seguridad del vector viral; mostraron también que podía suministrarse el gen correcto a través de un catéter a la región cerebral seleccionada, con la mejoría consiguiente de los síntomas. Bajo la dirección de Elisabeth A. Murray, del Laboratorio de Neuropsicología, y Pam Noble, del Centro de Cuidado de Primates, el NIMH ha puesto ahora en marcha estudios para probar la seguridad y eficacia de la terapia génica del gen *p11* en monos. Su éxito podría facilitar el inicio de ensayos clínicos en humanos.

Como para blueberryoctopus, el advenimiento de mejores tratamientos no está a la vuelta de la esquina. Tendría que haber mejores alternativas. Nadie debería verse obligado a escoger entre libido y desesperanza; nadie debería oír, después de probar y rechazar una serie de tratamientos para la depresión, que ya no queda nada por intentar. Si se cumple la promesa de la nueva generación de antidepresivos, quizá los obstáculos algún día serán menos dolorosos. ★

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 437

PARA SABER MÁS

Breaking ground, breaking through: The strategic plan for mood disorders research of the National Institute of Mental Health. 2001 report.

El demonio de la depresión. Andrew Solomon. Ediciones B, 2002.

Depression: Out of the shadows. Documental de PBS aparecido en 2008. En esta web puede verse el programa y encontrar más información: www.pbs.org/wgbh/takeonestep/depression/index.html

Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. Christopher Pittinger y Ronald S. Duman en *Neuropsychopharmacology Reviews*, vol. 33, págs. 88-109, 2008.

Stuck in a rut: Rethinking depression and its treatment. Paul E. Holtzheimer y Helen S. Mayberg en *Trends in Neuroscience*, vol. 34, n.º 1, págs. 1-9, noviembre de 2010.

El NIMH tiene una interesante aplicación interactiva en su página web sobre la prevalencia de la depresión y varias enfermedades psiquiátricas, con sus alternativas de tratamiento: www.nimh.nih.gov/statistics/index.shtml

Sigue el desarrollo de la psicología y las neurociencias

MENTE Y CEREBRO n.º 78
El concepto del alma • Dispositivos de estimulación cerebral • El peso de la memoria autobiográfica • ¿Incentivo o manipulación de los ciudadanos? • El papel de las áreas parietales superiores

MENTE Y CEREBRO n.º 77
El tacto • El síndrome de fatiga crónica • Desarrollo del cerebro en los bebés prematuros • Modificar los recuerdos • Salud mental de los inmigrantes • El sentido de la orientación a prueba

MENTE Y CEREBRO n.º 76
Estimulación cerebral • Reclutamiento yihadista • Neurogénesis y memoria • Desarrollo del lenguaje en los bebés • Regulación de los sentimientos • Excitación sexual persistente

MENTE Y CEREBRO n.º 75
Evaluar la personalidad • Mecanismo del sistema neurovascular • Metacognición: el poder de la reflexión • ¿El dinero da la felicidad? • Neurobiología del miedo • ¿Sensibilidad alimentaria o moda?

MENTE Y CEREBRO n.º 74
El poder de las marcas • Terapia cognitivo-conductual para la depresión • Alimentos para las neuronas • Autocontrol, el secreto del éxito • En el cerebro del programador • El claustro, director de la consciencia

MENTE Y CEREBRO n.º 73
La neurociencia del futuro • Las dos caras del aburrimiento • ¿Cómo surgió el test de inteligencia? • Aprendizaje a través del tacto • El síndrome del acento extranjero • Trastorno postraumático por aborto

www.investigacionyciencia.es/revistas/mente-y-cerebro

Para más información y efectuar tu pedido: Tlf. 934 143 344 | administracion@investigacionyciencia.es

Accede a la HEMEROTECA DIGITAL

DE TODAS NUESTRAS PUBLICACIONES

Suscríbete y accede a todos los artículos

PAPEL
Elige la modalidad mixta y recibirás también las revistas impresas correspondientes al período de suscripción

ARCHIVO
Encuentra toda la información sobre el desarrollo de la ciencia y la tecnología durante los últimos 30 años

DIGITAL
Accede desde cualquier ordenador o tableta al PDF de más de 8000 artículos elaborados por expertos

www.investigacionyciencia.es

Prensa Científica, S.A.